

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 100

CONTRIBUTION

à la Physiopathologie de l'Imperfection uréogénique et de l'Acidose

LE RAPPORT URINAIRE

DE

L'AZOTE-FORMOL

A

L'AZOTE HYPOBROMIQUE

EN CHIMIE CLINIQUE COURANTE



THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 31 Juillet 1919

PAR

Félix FORTES

Né à Montpellier le 27 septembre 1889

CHEF DES TRAVAUX DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE A LA FACULTÉ
LAURÉAT DU CONCOURS DUBREUIL (Juillet 1911)

EX-AIDE-PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE (Concours, Juillet 1912)

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE PREMIÈRE CLASSE AU 166^e RÉGIMENT D'INFANTERIE
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE (4 citations)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	DERRIEN, professeur, <i>Président.</i>	{	Assesseurs
		BOSC, professeur.		
		GRYNFELTT, agrégé.		
		LISBONNE, agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1919

CONTRIBUTION

à la Physiopathologie de l'Imperfection uréogénique et de l'Acidose

LE RAPPORT URINAIRE

DE L'AZOTE-FORMOL A L'AZOTE HYPOBROMIQUE

EN CHIMIE CLINIQUE COURANTE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 100

CONTRIBUTION

à la Physiopathologie de l'Imperfection uréogénique et de l'Acidose

LE RAPPORT URINAIRE

DE

L'AZOTE-FORMOL

A

L'AZOTE HYPOBROMIQUE

EN CHIMIE CLINIQUE COURANTE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 31 Juillet 1919

PAR

Félix PORTES

Né à Montpellier le 27 septembre 1889

CHEF DES TRAVAUX DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE A LA FACULTÉ
LAURÉAT DU CONCOURS DUBREUIL (Juillet 1911)

EX-AIDE-REPARATEUR DE PHYSIOLOGIE (Concours, Juillet 1912)

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE PREMIÈRE CLASSE AU 166^e RÉGIMENT D'INFANTERIE
DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE (4 citations)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

{ DERRIEN, professeur, *Président.*

{ BOSC, professeur.

{ GRYNFELTT, agrégé.

{ LISBONNE, agrégé.

{ *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1919



PERSONNEL DE LA FACULTE

Administration

MM MAIRET (*)	DOYEN.
SARDA (*)	ASSESSEUR
IZARD	SECRETAIRE

Professeurs

Clinique chirurgicale	MM TEDENAT (O *)
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (*)
Physique médicale	IMBERT (*)
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL
Clinique chirurgicale	FORGUE (O *)
Clinique ophtalmologique	TRUC (O *)
Physiologie	HEDON (*)
Histologie	VIALLETON
Pathologie interne	DUCAMP (*)
Anatomie	GILIS (*)
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR
Médecine légale et toxicologie	SARDA (*)
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL (*)
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Hygiène	BERTIN-SANS (H)
Clinique médicale	RAUZIER (*)
Clinique obstétricale	VALLOIS
Thérapeutique et matière médicale	VIRES (*)
Anatomie pathologique	MASSABUAU (☯)
Chimie médicale	DERRIEN
Microbiologie	N...
Clinique médicale	N...

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, MOURET, VEDEL

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeur honoraire : M. E. BERTIN-SANS (*).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique	MM. DE ROUVILLE, prof.-adj.
Clinique oto-rhino-laryngologie	MOURET, prof.-adj.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	VEDEL, prof.-adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU (O ☯ ☯) a. l. (ch. de c.)
Médecine opératoire	SOUBEYRAN ☯ ☯, a. l. (c. c.)
Pathologie externe	RICHE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	EUZIERE, agrégé.
Accouchements	P. DELMAS, agrégé.
Accouchements	DESMONTS. (ch. de c.)
Matière médicale	CABANNES, agrégé.
Microbiologie	LISBONNE, agrégé, (ch. de c.)
Stomatologie	WATON ☯ (☯) docteur.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. CABANNES	MM. ROGER
GRYNFELTT (*)	P. DELMAS	ETIENNE
LEENHARDT	EUZIERE	LISBONNE
GAUSSEL ☯ ☯	J. DELMAS (☯)	PECH ☯ (ch. d'agr.)
RICHE	RIMBAUD ☯	

Examineurs de la thèse :

MM. DERRIEN, profess., président		MM. GRYNFELTT, agrégé.
BOSC, professeur.		LISBONNE, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

F. PORTES.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE GEORGES

16 Mai 1915

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE ET AMI

LE DOCTEUR CH. A. FLEIG

CHARGÉ D'AGRÉGATION DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A TOUS MES BRAVES CAMARADES

DU 1^{er} BATAILLON DU 166^e RÉGIMENT D'INFANTERIE

MORTS POUR LA FRANCE

, PORTES.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. DERRIEN

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE
MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

F. PORTES.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOSC

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ GRYNFELTT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ LISBONNE

F. PORTES.

AVANT-PROPOS

C'est avec une émotion profonde que nous dédions ce modeste travail à tous ceux qui nous sont chers, à nos parents, à nos maîtres, à tous nos amis, à ceux qui formèrent notre jeunesse et nous apprirent l'amour du travail, à ceux dont l'exemple fut pour nous la meilleure leçon ; l'affection, la plus douce des joies.

Qu'il nous soit permis, après avoir évoqué la mémoire de notre maître et ami le docteur Fleig, et le souvenir ému du professeur Ville, qui nous choisit comme préparateur, de témoigner toute notre reconnaissance à M. le professeur Derrien, en l'assurant de notre affectueux dévouement.

Que Messieurs les professeurs Hédon et Gilis, Messieurs les professeurs agrégés Grynfeldt et Lisbonne, dont nous avons suivi les enseignements avec plaisir, soient assurés de notre gratitude.

Nous ne saurions oublier, en soutenant cette thèse sous l'uniforme, nos braves camarades du 1^{er} bataillon du 166^e régiment d'infanterie, qui tombèrent héroïquement pour la France. Nous nous inclinons sur leurs tombes avec un sentiment de douloureuse admiration. Que le glorieux et sublime exemple du « devoir » qu'ils nous donnèrent, dans les circonstances les plus difficiles, soit toujours présent à notre esprit.

Qu'il nous soit donné d'accomplir consciencieusement notre tâche ! Que notre vie soit utile.

CONTRIBUTION

à la Physiopathologie de l'Imperfection uréogénique et de l'Acidose

LE RAPPORT URINAIRE

DE

L'AZOTE-FORMOL A L'AZOTE HYPOBROMIQUE

EN CHIMIE CLINIQUE COURANTE

INTRODUCTION

Les coefficients urinaires utilisés ou proposés depuis quelques années sont très nombreux, trop nombreux peut-être, car le modeste mais consciencieux praticien, qui veut les utiliser, a quelquefois de la peine à discerner dans leur nombre celui qu'il conviendrait de faire établir.

Parmi ces rapports azotés, les uns promettent plus qu'ils ne tiennent ou sont dépourvus de signification physiologique, les autres ne répondent à leur but que dans un certain nombre de cas, la plupart sont d'une réalisation technique difficile ou tout au moins compliquée.

C'est pourquoi l'adoption d'un coefficient urinaire, d'exécution simple permettant une détermination rapide

du rapport Maillard-Lanzenberg et donnant des indications pratiques sur l'« imperfection uréogénique » et sur l'« acidose », a paru intéressant et utile. (E. Derrien, Société chimique, 1912).

Ce travail, consacré à l'étude de ce rapport simplifié, comprend :

I. Un résumé de nos connaissances actuelles sur l'origine de l'ammoniaque et de l'urée, leur évolution physiologique ;

II. L'étude historique et critique de divers rapports urologiques entre certaines formes de l'azote urinaire.

1° Rapport de l'azote de l'urée à l'azote total ou rapport azoturique ;

2° Rapport de l'acidité libérée par le formol exprimée en azote (ou azote-formol) à l'azote ammoniacal après hydrolyse dans le chlorure de magnésium fondu suivant Folin, correspondant aux conceptions de L. Maillard : « *Coefficient d'imperfection uréogénique* », et de Lanzenberg : « *Coefficient d'acidose totale* ».

A propos de ces divers coefficients, nous étudierons les trois formes sous lesquelles on peut les considérer et qui correspondent :

- a) A leur conception ;
- b) A leur expression théorique approchée ;
- c) A leur réalisation analytique.

3° Rapport entre l'azote-formol (Ronchèse) et l'azote hypobromique (Ronchèse) « *Coefficient urinaire simplifié* ». Coefficient de pratique courante.

III. Une description de la technique utilisée pour la détermination du coefficient.

IV. Les résultats obtenus à l'état physiologique: variations individuelles, influence du régime, etc...

V. L'application clinique et les indications que le praticien peut tirer de l'étude de ce rapport pour le diagnostic, le pronostic, le traitement de diverses affections (diabète, vomissements incoercibles, affections hépatiques, maladies de la nutrition, etc.).

I

ETAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES
SUR L'ORIGINE ET L'EVOLUTION PHYSIOLOGIQUES
DE L'AMMONIAQUE ET DE L'UREE

L'AMMONIAQUE URINAIRE. — L'ammoniaque excrétée s'élimine presque totalement par les urines, à l'état de sels ammoniacaux, qui proviennent directement des aliments (*ammoniaque exogène*) ou dérivent de la désintégration protéique intra-tissulaire (*ammoniaque endogène*).

L'ammoniaque exogène préformé, existant dans la ration alimentaire, représente une fraction minime de l'ammoniaque urinaire total, ce que démontre l'analyse chimique minutieuse des divers aliments.

L'homme adulte, en état d'équilibre physiologique, élimine, dans les vingt-quatre heures, de 0 gr. 30 à 0 gr. 90 d'ammoniaque à l'état de sels ammoniacaux, qui représentent (en presque totalité) un procédé de défense, destiné à maintenir constante la réaction du milieu intérieur en contribuant à la neutralisation des divers acides formés dans l'organisme.

Les variations individuelles dans l'excrétion des sels ammoniacaux, à l'état normal, sont peut-être fonction d'un

coefficient de réaction personnelle, mais sont surtout en rapport avec l'alimentation: l'excrétion augmentant avec le régime carné, diminuant avec le régime végétal, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant emprunté au *Précis de Physiologie* de M. Arthus.

Quantité d'ammoniaque éliminée par les urines en 24 heures

	Chien	Homme
Régime carné pur	0 gr. 608	0 gr. 875
— mixte.....	0 gr. 414	0 gr. 642
— végétal pur.....	0 gr. 265	0 gr. 400

Le jeûne, l'inanition augmentent l'excrétion ammoniacale. Voici quelques chiffres empruntés au travail de Brugsch, cités dans la thèse de A. Lanzenberg.

Etude faite sur le célèbre jeûneur Succi

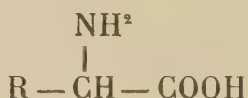
Jour de jeûne	Azote total	Azote ammoniacal	N ammoniacal % de N total
23 ^e	5 gr. 837	1 gr. 722	29,5
24 ^e	6 410	1 495	23,3
25 ^e	6 272	1 294	20,6
26 ^e	6 182	1 263	20,4
27 ^e	6 302	1 626	25,8
29 ^e	4 193	1 479	35,2
30 ^e	8 421	1 300	15,4

L'alimentation apportant une très faible quantité de sels ammoniacaux préformés, d'autre part, l'augmentation de l'excrétion ammoniacale survenant à la suite de repas riches en protéines, ou pendant le jeûne (l'individu vivant

sur les protéines de ses tissus ou de ses humeurs), nous permettent de rechercher la formation de l'ammoniaque aux dépens des acides aminés. Voyons par quel mécanisme.

Les substances protéiques introduites dans l'organisme par l'alimentation (protéines exogènes) sont démolies par les actions diastasiques des sucs digestifs, et passent à travers la barrière intestinale sous l'état simplifié d'acides aminés isolés (mono-peptides) ou de polypeptides peu complexes (groupement d'un petit nombre de mono-peptides).

Ces acides aminés dont le plus simple est le glycocolle $\text{CH}^2\text{—NH}^2\text{—COOH}$ (acide amino-acétique) sont caractérisés par la présence dans leur molécule d'une fonction acide (—COOH) et d'une fonction amine (—NH^2). Ces corps que l'on peut représenter par le schéma général



(R étant un radical organique variable avec les divers mono-peptides) sont susceptibles de jouer le rôle de base par leur groupement —NH^2 , le rôle d'acide par le groupement carboxylique —COOH , état curieux auquel L.-C. Maillard a donné le nom d' « état chauve-souris ».

Les acides aminés provenant de la démolition des protéines alimentaires, des protéines constituant les protoplasmas cellulaires ou les humeurs organiques diverses, sont susceptibles, dans certaines conditions, de subir la « désamination » et de donner ainsi naissance à deux sortes de produits :

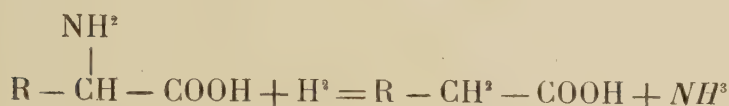
1° De l'ammoniaque;

2° Des acides de la série grasse, aromatique ou hétérocyclique.

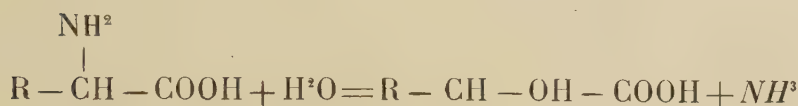
Cette désamination peut s'opérer suivant trois mécanismes : 1° par réduction ; 2° par hydrolyse ; 3° par oxydation. Ce dernier mécanisme semble être aujourd'hui prédominant.

Reprenons le schéma général représentant les acides aminés nous aurons, dans le premier cas :

Réduction



Hydrolyse



Oxydation



Les albumines du noyau, les *nucléoprotéines*, qui possèdent une constitution chimique caractéristique, des propriétés physiologiques nettement différenciées et une localisation cellulaire particulière, sont susceptibles de se transformer sous l'influence de diastases appelées « nucléases » en produits divers représentés dans le schéma reproduit ci-dessous et emprunté au *Manuel de chimie biologique médicale*, de J. Ville et E. Derrien.

Voyons maintenant comment cette ammoniacque va évoluer dans l'organisme. Cette question nous amènera tout naturellement à l'étude de l'origine et de la formation de l'urée.

L'ammoniacque formée, comme nous venons de le voir, va servir :

1° A neutraliser les acides résultant de la désintégration des matières protéiques (principalement acide sulfurique, provenant de l'oxydation du soufre) ou des phosphatides et des nucléines (acide phosphorique). Une partie de ces acides a déjà été neutralisée par les bases fixes (soude, potasse, chaux, magnésie) ; l'ammoniacque va compléter cette neutralisation réalisant de la sorte un véritable « mécanisme de résistance à l'empoisonnement par les acides » (Arthus), incapables de se transformer en acide carbonique par oxydation intra-organique.

Les exemples suivants, empruntés au *Précis de physiologie* de M. Arthus, mettent en évidence ce rôle de l'ammoniacque.

1° Un homme prend une alimentation connue pendant cinq jours, il élimine pendant ce temps 4 gr. 159 d'ammoniacque par les urines. Pendant les cinq jours suivants, il prend la même alimentation, à laquelle il ajoute 2 gr. 81 d'acide chlorhydrique ; il élimine pendant ce temps 6 gr. 194 d'ammoniacque par les urines.

2° Un chien recevant par jour 400 grammes de viande et 50 grammes de graisse, élimine de 0 gr. 438 à 0 gr 592 d'ammoniacque par les urines ; on ajoute à son alimentation 4 grammes d'acide sulfurique, il élimine 0 gr. 776 d'ammoniacque ; on ajoute à son alimentation 7 grammes d'acide sulfurique, il élimine 1 gr. 570 d'ammoniacque.

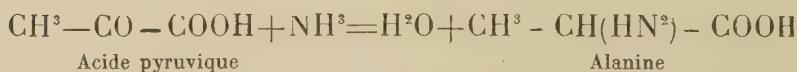
3° On obtient le même résultat en faisant ingérer à l'animal ou à l'homme de l'acide benzoïque (non transformable en acide

carbonique, dans l'organisme), mais non en leur faisant ingérer des acides tartrique, malique, citrique, acétique, etc...

Inversement, l'introduction dans l'organisme de sels alcalins d'acides organiques transformables en carbonates par oxydation intra-organique, amène une diminution de l'ammoniaque urinaire,

Un chien recevant 400 grammes de viande et 60 grammes de graisse élimine chaque jour de 0 gr. 582 à 0 gr. 644 d'ammoniaque par les urines, si on ajoute à sa ration alimentaire 10 grammes d'acétate de soude, il n'élimine plus que 0 gr. 263 à 0 gr. 258 par les urines.

2° Une faible part de l'ammoniaque libérée peut, par réaction inverse, suivant les besoins de l'organisme, s'unir aux acides α -cétoniques pour donner des acides α -aminés



L'ammoniaque pourrait encore entrer dans d'autres synthèses (glycosamine, iminazol, etc...).

3° Mais la plus grande partie de l'ammoniaque transitoirement formée, et qui n'a pas été fixée par des acides à éliminer, se retrouve dans l'urine sous forme d'urée.

L'URÉE URINAIRE

L'urée est de beaucoup le plus important des principes azotés urinaires. A l'état physiologique, l'azote excrétée sous cette forme représente de 80 à 92 p. 100 (Fosse, 80 à 85 p. 100), (Arthus, 84 à 85 p. 100) (Mathews, 85 à 92 p. 100) de l'azote urinaire total, proportion qui peut tomber à 60 p. 100 avec une alimentation pauvre en protéines.

Le taux d'azote uréique se maintenant élevé, même pendant le jeûne, ou dans une alimentation très pauvre en protéines, il faut admettre, pour l'urée, une double origine :

Origine exogène: aux dépens des protéines alimentaires ;

Origine endogène: aux dépens des protéines tissulaires.

La quantité d'urée excrétée (en France, 25 à 30 grammes par vingt-quatre heures, chez l'homme adulte, soumis à une alimentation mixte), est fonction de la quantité de protéines ingérées, ce que montre bien l'expérience suivante de Folin.

Urine	Alimentation riche en protéines			N %	Alimentation pauvre en protéines			N %
	—							
Volume.....	1170	cc.	...	385	cc.			
Azote total..	16	gr.	8	...	3	gr.	60	
Azote-urée	14	70	87,5 %	...	2	20	61,7 %	
Azote-ammoniaque...	0	49	3,0	...	0	42	11,3	
Azote-acide urique...	0	18	1,1	...	0	09	2,5	
Azote créatinique....	0	58	3,6	...	0	60	17,2	
Azote indéterminé...	0	85	4,9	...	0	27	7,3	

Cette expérience montre également que l'urée est le plus variable des principes constituants de l'urine et ce fait s'explique bien en considérant que les protéines ingérées ne sont pas mises en réserve. Les acides aminés subissent la « désamination », forment de l'ammoniaque, tandis que ce qui reste de la molécule est dégradé par oxydation en CO^2 et H^2O ou bien se transforme en glycose ou en graisse.

Il ne semble pas y avoir dans l'organisme de réserves de protéines, sauf peut-être, et en petite quantité dans le sang, les fibres du tissu conjonctif et les tissus de soutien.

Lieux de la production de l'urée chez les mammifères

La question de l'origine de l'urée est très complexe. Extrêmement diffusible, ne s'unissant pas avec les colloïdes, il est difficile de saisir *in vivo* les étapes de sa formation.

Les expériences de circulation artificielle dans des organes séparés du corps, privés par conséquent de leurs connexions nerveuses, du tonus de leurs vaisseaux, irrigués avec du sang défibriné, permettent, malgré ces conditions anormales, d'attribuer au foie un rôle prépondérant dans l'uréogénèse. Le sang qui sort du foie est plus riche en urée, surtout si on a ajouté du carbonate d'ammonium dans ce liquide circulant.

La suppression de la circulation porte, par le procédé de la fistule d'Eck, permet d'observer des troubles consécutifs à l'ingestion de sels ammoniacaux ou de carbamates, suivis d'hyperammoniurie.

L'exclusion totale du foie par la ligature de l'artère hépatique, chez des animaux à fistule d'Eck, détermine l'augmentation de l'ammoniaque de l'urine et du sang, la diminution de l'urée.

Chez ces mêmes animaux, l'injection sous-cutanée d'acides aminés, amène une augmentation de l'excrétion uréique.

Le foie joue le principal rôle dans l'uréogénèse, mais cette fonction est dévolue à d'autres organes, peut-être à tous.

L'uréification. — La formation de l'urée s'est résumée longtemps dans un petit groupe de réactions :

1° Désamination des acides aminés par hydrolyse, réduction et surtout oxydation avec mise en liberté d'ammoniaque;

2° Formation, puis déshydratation du carbonate et du carbamate d'ammoniaque;

3° Hydrolyse diastasique d'un acide aminé rentrant dans la constitution des protéines: l'arginine, susceptible d'être dédoublée par l'arginase hépatique en ornithine et en urée (cette urée, en puissance dans l'arginine, ne représente qu'une très faible partie de l'urée totale de l'urine).

Depuis les travaux de Fosse, en 1916, on envisage un mécanisme plus général, la formation banale de l'urée aux dépens des trois grandes classes de matériaux carbonés des êtres vivants, protéiques, hydrates de carbone et graisses, par un processus d'oxydation en présence d'ammoniaque.

Des théories anciennes, on retiendrait seulement:

1° L'hydrolyse diastasique de l'arginine;

2° L'oxydation des acides aminés avec formation d'ammoniaque;

3° La formation de l'urée par oxydation simultanée de l'ammoniaque et des hydrates de carbone ou de la glycérine.

Fosse démontre, en effet, *in vitro*:

« 1° Que l'urée se forme abondamment quand on oxyde en présence d'ammoniaque: le glycose, le lévulose, la saccharose, la dextrine, l'inuline, l'amidon, la cellulose elle-même, la glycérine constituant des graisses... »

2° « Que la quantité d'urée donnée par l'oxydation du glycose et de l'ammoniaque surpasse de beaucoup celle obtenue dans l'oxydation des protéines ».

3° « Que l'urée se produit encore par oxydation du glycose en présence de *très petites quantités d'ammoniaque* ».

4° « Qu'elle se forme également aux dépens de ces deux corps pris à *des concentrations du même ordre de grandeur*

ou même plus faibles que celles que l'on rencontre dans l'organisme ».

Il est donc possible que les trois classes de matériaux carbonés contenus chez les êtres vivants (protéiques, hydrates de carbone et graisses), participent *in vivo* à l'uréogénèse.

Dans ses conclusions, Fosse met en doute l'uréogénèse par déshydratation diastasique du carbonate d'ammoniaque. Cette déshydratation n'a pu être réalisée qu'à l'autoclave à 120°. Il conclut : « Si le carbonate d'ammoniaque, (corps minéral) devenait de l'urée (corps organique), on assisterait chez l'animal à une véritable synthèse avec absorption de chaleur comparable à un certain point à celles qui se passent dans la vie végétale et cela dans l'unique but de lutter contre la toxicité de l'ammoniaque ».

En résumé, on pensait, avant les recherches de Fosse, que les sels ammoniacaux constituaient la source la plus importante d'urée. L'ammoniaque apportée par l'alimentation, puis l'ammoniaque extraite des protéines dans la dislocation des chaînons des acides aminés allaient surtout former des sels ammoniacaux susceptibles d'être oxydés, transformés en carbonates ou carbamates avec lesquels le foie faisait de l'urée. On n'admettait la production directe d'urée qu'à partir de l'arginine sous l'influence de l'arginase hépatique.

Le foie jouait le rôle primordial, les autres tissus n'intervenant que rarement dans ce processus. Un terme de passage entre ces conceptions et celle plus récente de Fosse nous est fourni par la connaissance du fait suivant qui paraissait isolé : la dislocation des protéines cellulaires en peptides simples, avec désamination consécutive des amino-acides, par le tissu musculaire. On savait que le muscle après avoir consommé tous ses hydrates de carbone était

capable de réaliser par un processus d'oxydation la désintégration de ses protéines propres avec formation d'acides cétoniques et mise en liberté d'ammoniaque (Mathews).

Les recherches de Fosse nous permettent d'envisager l'uréogénèse sous une conception plus large: la formation d'urée par oxydation du glycose ou de la glycérine en présence même de faibles quantités d'ammoniaque. *La fonction uréogénique se ferait partout où ces processus d'oxydation pourraient se réaliser.* Le foie garderait la propriété exclusive de former de l'urée à partir de quelques amino-acides du type de l'arginine. Mais, toutes les cellules de l'organisme pourraient en former chaque fois qu'elles pourraient réaliser les processus d'oxydation décrits plus haut. Le foie ne nous apparaîtrait plus actif dans cette production qu'à cause de son territoire cellulaire plus vaste, de son action particulière sur l'arginine, de sa situation privilégiée sur le trajet du sang allant de l'intestin au cœur, de sa fonction désaminante des amino-acides libérant de l'ammoniaque. La production plus grande d'ammoniaque, la coexistence dans ce même organe de la fonction glycogénique (Fosse), créeraient, pour le foie, un état de particulière organisation pour la production d'urée.

II

ETUDE HISTORIQUE ET CRITIQUE DE DIVERS RAPPORTS UROLOGIQUES ENTRE CERTAINES FORMES DE L'AZOTE URINAIRE

L'ammoniaque produite au sein des tissus ne se transforme pas toute en urée, une partie sert à neutraliser les acides et s'élimine par l'urine sous forme de sels ammoniacaux.

Il semble donc qu'en établissant le rapport entre l'azote excrétée sous forme de sels ammoniacaux et l'azote excrétée sous forme d'urée, il soit possible de mesurer à la fois l'imperfection de l'uréogénèse et le degré d'acidose.

Jusqu'en 1908, on utilisa exclusivement pour « explorer la fonction hépatique », mesurer la perfection de l'uréogénèse, le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total ou rapport azoturique dont l'expression analytique revêtait les deux formes suivantes :

$$\frac{\text{Azote d'urée (Folin)}}{\text{Azote total (Kjeldhal)}}$$

ou

$$\frac{\text{Azote d'urée (Ronchèse)}}{\text{Azote total (Kjeldhal, Ronchèse)}}$$

La valeur moyenne normale de ce rapport oscillait entre 80 et 85 p. 100.

Les auteurs allemands utilisaient également pour mesurer l'acidose, le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total.

Ces deux sortes de coefficients : rapport azoturique, rapport d'acidose, des auteurs allemands, traduisent mal l'imperfection uréogénique.

Maillard et Lanzenberg font remarquer, à juste raison, que ces rapports ne sont pas homogènes, à cause même du dénominateur : azote total. En effet, avec une uréogénie normale, on peut constater la baisse du coefficient si l'urine élimine une quantité plus grande de certaines formes d'azote (azote urique, hippurique, créatinique, purique, urochromique, oxyprotéique, etc.), qui ont une évolution particulière, sans aucun rapport avec l'azote uréogène des protéines.

En 1908, M. Arthus, dans la cinquième édition de son *Précis de chimie physiologique*, proposa, comme moyen de rechercher l'insuffisance hépatique, un nouveau coefficient urinaire qu'il représentait par l'expression théorique :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote ammoniacal} + \text{Azote d'urée}}$$

Il s'agissait d'une simple remarque, en note, au bas d'une page.

Après de longues recherches commencées avant la publication de la note d'Arthus, M. Maillard, en mars 1909, publiait, dans le *Journal de physiologie*, une étude documentée sur « un coefficient urinaire qui mériterait d'être utilisé dans les études pathologiques, où il pourrait remplacer, dans certains cas, le rapport azoturique lui-même. Le

rapport entre l'azote des composés ammoniacaux et la somme de l'azote ammoniacal et uréique, c'est-à-dire le rapport entre l'azote qui *est resté* ammoniacal et celui qui *a été* ammoniacal ».

M. Maillard donnait à ce rapport le nom d'*indice d'imperfection uréogénique* et le présentait sous la forme :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote d'urée} + \text{Azote ammoniacal}}$$

En 1912, M. A. Lanzenberg publiait une thèse de docteurat sur « L'ammoniaque et l'urée », entreprenait l'étude physiopathologique d'un nouveau coefficient urinaire, *le coefficient d'acidose* dont l'expression théorique est exprimée par la formule :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal} + \text{Azote des acides aminés}}{\text{Azote amm.} + \text{Azote des acides aminés} + \text{Azote de l'urée}}$$

M. Lanzenberg insistait sur l'introduction dans le numérateur du coefficient d'imperfection uréogénique de L. Maillard, l'azote des acides aminés dont Maillard avait aussi signalé l'intérêt en 1911.

L'importance physiopathologique de ces rapports leur valut une grande fortune auprès du public médical, mais amena, à la Société de biologie, une série de discussions.

D'après l'enseignement du professeur Derrien, nous pensons qu'il faut considérer ces coefficients sous trois formes correspondant respectivement à leur conception, à leur expression théorique approchée, à leur réalisation analytique.

Un simple coup d'œil sur le tableau suivant permet de s'en rendre compte.

CONCEPTION	EXPRESSION THÉORIQUE	RÉALISATION ANALYTIQUE
Indice d'imperfection uréogénique (<i>Maillard, 1909</i>)	(1) Azote resté ammoniacal Azote qui a passé, par la forme ammoniacale	(1'') Indice formol Indice Folin
Indice d'imperfection uréogénique (<i>Maillard, 1911</i>)	(2) Azote uréifiable Azote uréifiable + Azote uréifié	(2'') Indice formol Indice Folin
Coefficient d'acidose - totale (<i>Lanzenberg, 1912</i>)	(3) Azote neutralisant des acides Azote neutralisant et ayant neutralisé des acides	(3'') Indice formol Indice Folin

On voit ainsi clairement les malentendus qui peuvent résulter d'une discussion limitée aux deux coefficients (1) et (2') alors qu'il s'agit en réalité de neuf coefficients : trois coefficients analytiques identiques, trois expressions théoriques dont deux coïncident, trois conceptions différentes.

Maillard étudiait, en 1907-1909 l'urine normale. Les formes (1), (1'), (1'') répondaient bien alors et répondent encore bien, pour l'urine normale, à sa conception indépendante de la simple remarque d'Arthus, d'un indice urinaire d'imperfection uréogénique.

Il est évident que les coefficients (1) et (1') excluent les aminoacides, tandis que le coefficient analytique (1'') en tient compte dans la mesure de la libération de leur acidité par le formol. Maillard pensait, en 1909, qu'il n'y avait là qu'un désaccord négligeable. Il rangeait alors (conférence Rothschild, p. 23), les acides aminés « parmi les corps échappant encore à l'étude quantitative courante (acide hippurique, acides oxyprotéiques, urochrome, *acides aminés*, indoxyle, uroséinogène, urobilinogène, etc., etc.) ».

Cependant l'amino-acidurie devenait importante dans plusieurs cas pathologiques. On aurait mauvaise grâce à penser que le créateur de la notion d'indice urinaire d'imperfection uréogénique ne se rendit pas compte de la nécessité de modifier sa conception primitive énoncée à propos d'une étude de l'urine normale et alors que l'attention des urinologistes n'avait pas été attirée sur les amino-aciduries pathologiques. L'azote aminé des amino-acides est évidemment uréifiable. Et, en donnant à la conception d'imperfection uréogénique la forme tout à fait générale (2), on devait nécessairement donner à l'expression théorique la forme *actuellement* la plus approchée (2'). Le coefficient analytique (1'') avait l'avantage de devenir sans modification la

réalisation analytique (2'') actuellement la plus approchée de la forme théorique (2').

Au moment (décembre 1911) où Maillard rendit publique la façon dont il était nécessaire de modifier ses coefficients de 1909, on peut dire que l'idée de cette modification était dans l'air. En effet, en février 1911, un jeune chimiste de Bordeaux, qui avait consacré sa thèse aux acides aminés, M. H. Delaunay, vulgarisait, dans une revue très répandue, *Biologie médicale*, l'état de nos connaissances sur les amino-acides. En novembre 1911, le même auteur, dans le même recueil (page 377), signalait le coefficient (1') de Maillard et tout de suite après étudiait l'amino-acidurie. Page 378, il écrit, à propos de l'amino-acidurie pathologique: « C'est évidemment un degré de plus dans l'insuffisance au cours des échanges azotés ». Il est évident qu'un esprit préoccupé des coefficients en question eût tout de suite pensé modifier simplement les termes ainsi « c'est évidemment un degré de plus d'imperfection uréogénique ». Il est donc très étonnant que Delaunay n'ait pas dès lors indiqué la forme actuelle à donner au coefficient d'imperfection uréogénique. L'idée était donc bien dans l'air. Lanzenberg l'avait eue vers 1910, au commencement de ses recherches. Mais il est tout naturel qu'elle soit venue tout à fait indépendamment à Maillard et que ce soit les articles de Delaunay qui l'aient poussé à publier la modification qui s'imposait à sa conception primitive.

D'ailleurs, Lanzenberg fut conduit à la forme (3') par un chemin différent. Se rendant compte de l'importance de la part que pouvaient avoir les acides aminés dans le coefficient (1'') de Maillard et cherchant un coefficient d'acidose pouvant rendre d'importants services en pathologie, en particulier dans l'étude des diabètes, il fut amené à élargir la notion d'acidose et à concevoir la notion d'« acidose

totale » comprenant l'amino-acidurie, non seulement parce que dans les amino-acides l'azote aminé neutralise la fonction acide, comme l'azote ammoniacal des sels ammoniacaux, mais encore pour les raisons qu'il invoque page 195 de sa thèse et qui méritent d'être prises en considération.

Pour éviter toute confusion, Lanzenberg devrait donner à son coefficient le nom de *coefficient d'acidose totale*. Nous pensons que l'on peut exprimer sa conception sous la forme (3).

Le tableau montre que les expressions théoriques actuelles (2') et (3') coïncident. Est-ce à dire que les conceptions (2) et (3) soient identiques? Nous ne le croyons pas.

En effet, le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard, sous la forme très générale (2) nous semble une notion *ne varietur*. Le coefficient (2') n'en est, comme le reconnaît Maillard lui-même, que l'expression théorique *actuellement* la plus approchée.

Supposons, en effet (supposition gratuite), qu'un jour l'aminopurinerie prenne l'importance que présente, dans certains cas, l'amino-acidurie. L'azote aminé des aminopurines étant évidemment uréifiable, la forme (2') devra être modifiée comme l'a été la forme (1') lorsque sont intervenues les amino-aciduries. La forme (3') restera néanmoins comme expression de la conception (3) et la forme analytique actuelle, qui est identique au coefficient *analytique* primitif de Maillard restera en (3'') mais ne pourra plus servir en (2''), comme actuellement il n'est plus valable en (1''). En somme, les coefficients analytiques (2'') et (3'') sont identiques; les expressions théoriques coïncident, mais cette coïncidence pourrait ne pas être définitive, ce qui montre que les conceptions (2) et (3) sont distinctes.

Voilà pour les coefficients.

Passons aux notions auxquelles correspondent les conceptions de ces coefficients.

Pour éviter de nouveaux malentendus, il ne faut pas seulement parler, comme il a été fait jusqu'à présent, d'acidose et d'imperfection uréogénique, mais bien d'acidose, d'acidose totale ou, si l'on veut, acidomaiñoacidose, et d'imperfection uréogénique.

1° A l'acidose, *sensu stricto*, correspondent les coefficients (1) et (1') il resterait à fixer la forme analytique actuellement la meilleure leur répondant. Ce serait là les formes du *coefficient d'acidose (sensu stricto)*, ou *coefficient d'acidose de Maillard*. Car, c'est Maillard qui a, le premier, prévu les services que pourrait rendre les coefficients (1) et (1') comme mesure de l'acidose habituelle (en rapport avec l'ammoniurie seulement).

2° A l'acidose totale de Lanzenberg correspondent les coefficients (3) et (3') ou *coefficients d'acidose de Lanzenberg* (ou d'acidoaminoacidose) car cette forme en rapport à la fois avec l'ammoniurie et l'aminoacidurie est bien une conception originale de Lanzenberg. Il est à remarquer que la forme analytique qui lui correspond est le *coefficient analytique de Maillard*, ce qui explique le désaccord apparent entre le titre de la thèse de Lanzenberg — *nouveau coefficient*, il s'agit de (3) — et la dénomination de coefficient de Maillard employé dans le courant de l'ouvrage.

3° A la très intéressante notion d'*imperfection uréogénique de Maillard*, correspond le coefficient (2). Dans l'état actuel de nos connaissances en chimie urinaire, il y a *coïncidence pour les expressions théoriques et analytiques* de l'acidose totale de Lanzenberg et de la *forme actuelle* de l'imperfection uréogénique. Mais il est facile de concevoir la possibilité, sinon la probabilité, de formes plus complexes d'imperfection uréogénique.

En résumé, on peut établir la hiérarchie suivante :

Imperfection uréogénique englobant l'acidoaminoacidose et l'acidose (et ayant pour l'instant la même expression urinaire que l'acidoaminoacidose).

Acidoaminoacidose englobant l'acidose.

Acidose.

Au laboratoire des cliniques de Montpellier nous n'avons employé, sous le nom de coefficient de Maillard, que la forme approchée pratique constituée par le rapport de l'indice formol à l'indice hypobromique, à la place du coefficient véritable de Maillard qui est le rapport de l'indice formol en Az à l'indice ammoniurétique de Folin en Az.

La possibilité et l'intérêt de substituer, en *pratique courante*, la forme (A) $\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobrom.}}$ à la forme (B) $\frac{\text{Indice formol}}{\text{Indice Folin}}$ tiennent d'après Derrien.

1° A ce que la méthode de Folin n'est pas, elle-même, rigoureusement précise. (Si l'on voulait actuellement avoir une estimation exacte il faudrait utiliser le procédé de Fosse au xanthydrol).

Philibert a récemment montré (*Journal de pharmacie et de chimie*, 16 mai 1919) qu'il ne paraît pas que le procédé Folin puisse prétendre à plus d'exactitude que le rapide procédé à l'hypobromite.

2° A la difficulté d'une détermination précise de la forme (B) pour les urines sucrées, cas où (en dehors des traitements alcalins), les indications du rapport sont particulièrement intéressantes et où l'hydrolyse dans le chlorure de magnésium fondu devrait s'effectuer sur l'extrait éthéro-alcoolique de Mørner et Sjöqvist, ce qui complique encore une technique déjà difficile.

3° Aux variations étendues que peut présenter le rapport (de 2/100 à 70/100 et plus) ; d'où la nécessité d'une approximation moins grande que pour le rapport azoturique, par exemple, qui varie entre des limites beaucoup plus étroites.

4° A ce que le rapport $\frac{\text{Indice formol}}{\text{Indice Folin}}$ n'est que la réalisation analytique approchée du coefficient théorique

$$\frac{\text{Azote ammoniacal} + \text{Azote aminé des amino-acides}}{\text{Azote du numérateur} + \text{Azote d'urée}}$$

qui n'est lui-même que l'expression théorique actuellement la plus approchée des conceptions de Maillard « *coefficient d'imperfection uréogénique* » et de Lanzenberg « *coefficient d'acidose totale* ».

5° A la facilité et à l'extrême rapidité de la détermination. En quelques minutes, et avec des manipulations courantes, il est possible d'avoir des indications très utiles à la clinique.

6° A ce qu'il est préférable de parler simplement de rapport $\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobrom.}}$ ce qui traduit simplement la réalité des opérations effectuées sans vouloir lui donner le nom de « *coefficient d'imperfection uréogénique* » ou de « *coefficient d'acidose* », expressions qui peuvent entraîner des conclusions erronées comme le montrent certains cas cités dans ce travail.

III

TECHNIQUE

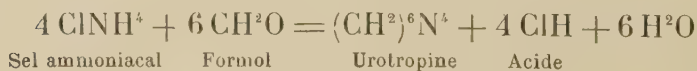
POUR LA DETERMINATION DU RAPPORT

$$\frac{\text{AZOTE FORMOL}}{\text{AZOTE HYPOBROMIQUE}}$$

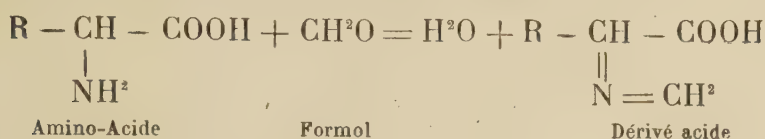
LE NUMÉRATEUR

Détermination de l'acidité libérée par le formol (Sørensen-Ronchèse)

Principe de la méthode. — Lorsqu'on ajoute une solution neutre de formol à une solution neutre ou neutralisée d'un sel ammoniacal, il se forme de l'hexaméthylènetétramine (urotropine) et tout l'acide uni à l'ammoniaque est mis en liberté. Cet acide peut être dosé en présence de phénolphtaléine vis-à-vis de laquelle l'urotropine est neutre



Les acides aminés libèrent aussi en partie leur acidité par suite du blocage de la fonction amine par le formol.



Le procédé consiste :

1° A neutraliser (par de la soude N/10) l'urine (normalement acide) en présence de phénolphthaléine.

2° A y ajouter une solution neutre de formol.

3° A doser l'acidité ainsi produite dont on déduira l'azote titrable au formol.

Conditions d'application. — Il est de toute nécessité d'opérer sur des urines n'ayant subi aucune altération (urines conservées au cyanure mercurique). Sans cette condition, le dosage de l'ammoniaque n'a aucune signification, car la fermentation ammoniacale fait augmenter le numérateur dans des proportions considérables et fausse le résultat.

Colombier, dans sa thèse de doctorat en pharmacie, a montré que seul le cyanure mercurique permet, à ce point de vue une bonne conservation de l'urine. Il suffit de 5 centigrammes de cyanure mercurique par litre d'urine à conserver.

Réactifs nécessaires :

A. — Solution de soude décimale N/10.

B. — Solution saturée de phénolphthaléine dans de l'alcool à 90°.

C. — Solution de formol à 40 p. 100 dédoublée, neutralisée exactement au moment de l'emploi.

Modus operandi. — Verser dans un verre à expérience, 10 centimètres cubes d'urine exactement mesurés, étendre

avec 100 centimètres cubes environ d'eau distillée, bouillie et refroidie, ajouter quelques gouttes de la solution de phénolphthaléine jusqu'à opalescence du liquide. Homogénéiser en agitant avec une baguette de verre. Verser alors, goutte à goutte, la solution de soude décinormale jusqu'à teinte rose pâle, pour neutraliser l'urine (on détermine ainsi l'acidité directe à la phénolphthaléine). Ajouter ensuite 20 centimètres cubes de la solution de formol neutralisée, dédoublée. (La réaction décrite plus haut se produit, agiter pour homogénéiser les liquides et la rendre complète). Verser à nouveau, l'aide d'une burette graduée, de la soude décinormale jusqu'à teinte rose nette. (On détermine dans cette deuxième neutralisation l'acidité libérée par le formol).

Expression du résultat du dosage. — Supposons qu'il nous ait fallu n centimètres cubes de soude décinormale pour neutraliser les acides libérés par le formol, nous allons exprimer ce résultat en *azote (azote-formol)*.

L'urine contient, *par litre*:

$$\text{Azote-formol} \dots\dots\dots = n \times 0,1446$$

Nous admettons ici qu'un centimètre cube de soude décinormale correspond à 0 gr. 001446 d'azote (au lieu de 0,0014) pour corriger le résultat. Il est nécessaire, en effet, de faire subir une correction au chiffre de l'acidité, parce que lors du virage, il se forme, en présence des sels ammoniacaux, de la dümido-phthaléine incolore et la quantité d'acide mise en liberté paraît de ce fait trop faible (de 1/30 environ) (Ronchèse).

Le chiffre obtenu contient à la fois l'azote de l'ammoniaque et l'azote aminé des acides aminés contenus dans l'urine étudiée, dans la mesure où leur acidité est libérable par le formol.

LE DÉNOMINATEUR

Détermination de l'azote hypobromique (Ronchèse)

Principe de la méthode. — Le dénominateur représente l'azote dégagé par l'hypobromite de sodium, après défécation de l'urine à l'aide d'une solution de sous-acétate de plomb.

La défécation préalable de l'urine permet d'éliminer presque entièrement l'acide urique qui, en présence d'hypobromite dégage de 40 à 50 p. 100 de son azote. Le résultat du dosage représente l'azote de l'urée, l'azote de l'ammoniaque, celui des acides aminés, et 10 à 12 p. 100 environ d'azote créatinique. On voit par ces considérations que le rapport

$$\frac{\text{Azote formol (Ronchèse)}}{\text{Azoté hypobromique (Ronchèse)}}$$

expression analytique, représente très sensiblement l'expression théorique approchée :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal} + \text{Azote des amino-acides}}{\text{Azote du numérateur} + \text{Azote d'urée.}}$$

Réactifs nécessaires :

A. Solution plombique :

Eau distillée	150 cc.
Sous-acétate de plomb liquide....	100 cc.

B. Hypobromite de sodium (solution d'Yvon).

C. Solution titrée d'urée à 2 p. 100.

Modus operandi. — Mélanger 10 centimètres cubes d'urine avec 10 centimètres cubes de la solution plombique. Filtrer et recourir à un uréomètre suivant la technique habituelle (de préférence l'uréomètre d'Yvon sur cuve à mercure), en opérant sur 2 centimètres cubes du filtrat, qui correspondent à 1 centimètre cube d'urine.

Faire un deuxième dosage gazométrique comparatif avec 1 centimètre cube de la solution titrée d'urée à 2 p. 100.

Expression du résultat du dosage. — Soit n le nombre de divisions de l'uréomètre représentant l'azote dégagé à partir de l'urine déféquée, soit n' , le nombre de divisions correspondant à l'azote dégagé à partir de la solution type d'urée, le simple calcul suivant

$$\frac{0 \text{ gr. } 02 \times n}{n'} = \frac{\text{Quantité d'urée dans un}}{\text{centimètre cube d'urine.}}$$

nous fera connaître la quantité d'urée contenue dans un centimètre cube d'urine, en multipliant par 1000 nous aurons la quantité d'urée par litre.

Il suffira maintenant de calculer l'azote correspondant à cette urée, soit p la quantité de grammes d'urée par litre

$$p \times 0,466 = \text{azote de l'urée}$$

Cet azote contient non seulement l'azote de l'urée mais encore celui de l'ammoniaque.

Ce calcul peut être simplifié de la manière suivante:

$$\frac{n \times 9,33}{n'} = \text{Azote hypobromique}$$

CALCUL DU RAPPORT

Il suffit alors de comparer les chiffres obtenus dans les deux dosages ci-dessus exposés en divisant l'azote formol multiplié par 100 par l'azote hypobromique, ce qui donnera la quantité d'azote formol pour 100 d'azote hypobromique, ce qu'on exprimera sous la forme suivante :

$$\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobromique}} = \text{par exemple } \frac{6}{100}$$

Pour simplifier, au cours des pages suivantes, nous indiquerons simplement comme valeur de rapport, le numérateur. Ainsi l'exemple ci-dessus sera écrit : rapport = 6.

IV

INFLUENCE DE QUELQUES FACTEURS PHYSIOLOGIQUES SUR LE RAPPORT DE L'AZOTE-FORMOL A L'AZOTE HYPOBROMIQUE

1° INFLUENCE DU RÉGIME ALIMENTAIRE

Cette influence a été bien mise en évidence par Lanzenberg dans sa thèse de Paris, 1912, pour le rapport établi suivant la technique de Maillard.

A. — *Régime mixte*

Au régime mixte, librement choisi, voici les chiffres obtenus par Maillard et par Lanzenberg :

Moyenne de Maillard.....= 6,58
(60 analyses portant sur des soldats vigoureux).

Moyennes de Lanzenberg :

Moyenne d'après 9 moyennes individuelles....=	6,15
Moyenne d'ensemble de 53 analyses.....=	6,31
Maximum observé=	8,30
Minimum observé=	4,83

Moyenne d'après les chiffres de Donzé et Lambling = 6,19
(21 analyses sur 8 sujets de sexe et d'âge différents)

Les nombreuses analyses effectuées au laboratoire des cliniques de l'Hôpital Suburbain à Montpellier, montrent pour le rapport de l'azote-formol à l'azote hypobromique des chiffres tout à fait superposables à ceux de Maillard et Lanzenberg et l'on peut admettre qu'au régime mixte chez l'individu normal, le rapport peut varier de 5 à 8 suivant la quantité de viande et de légumes et suivant aussi un facteur individuel, la moyenne normale étant en général dans ces conditions très voisine de 6.

B. — Régime ovo-lacto-végétarien

Le régime végétarien abaisse le rapport parce que les aliments végétaux introduisent dans l'organisme des sels alcalins ou alcalino-terreux (tartrates, citrates, malates, etc.), qui s'oxydent en donnant des carbonates dont les bases serviront à neutraliser, en partie, les acides qui auraient fixé de l'ammoniaque. Cette ammoniaque ainsi épargnée peut alors se transformer en urée, d'où abaissement léger du rapport, par diminution légère du numérateur et accroissement léger du dénominateur.

Lanzenberg, donne pour le régime *ovo-lacto-végétarien* une moyenne de 5,21.

Derrien a observé sur lui-même la moyenne de 5,6 (voir obs. p. 53) et dans un autre cas, 5,3.

OBS. I. — Sujet normal (*régime lacto-végétarien*) (cahier A', n° 718.

Rapport = 4,1.

C. — *Régime lacté*

Pour le régime lacté, Lanzenberg signale la valeur 4,18. Les chiffres de Bouchez et Lambling permettent de calculer la valeur moyenne: 4,39.

MM. Biscons et Dupuy montrent aussi que le régime lacté fait baisser le rapport. L'un d'eux s'étant mis à ce régime voit passer le rapport de 6,2 (premier jour) à 5,35

Dans les cas de régime lacté très prolongé, on peut constater des abaissements encore plus accentués. Dans les cahiers d'analyse de M. Derrien, nous relevons les chiffres suivants:

OBS. II. — Capitaine Ch..., neurasthénique (cahier B; n° 106, 143, 156), avant régime lacté = 5,7.

Après trois jours de régime lacté = 4,8.

OBS. III. — Néphrite légère au régime lacté, depuis deux mois (A., n° 210).

Rapport = 2,87.

OBS. IV. — Néphrite au régime lacté prolongé (salle Combal, n° 25), (10 novembre 1909).

Rapport = 2,9.

Les chiffres bas de ces observations de néphrites sont bien dus au régime lacté et non à la néphrite, comme le prouve l'observation suivante:

OBS. V. — Néphrite légère (avant régime), étant au régime mixte (cahier C, n° 253).

Rapport = 6,16

Les faibles valeurs que le régime lacté imprime au rapport, chez les individus à nutrition normale, tiennent vrai-

semblablement, d'après Lanzenberg, au fait que d'une part, le lait contient une forte proportion de sels minéraux basiques et que, d'autre part, en raison de sa teneur relativement faible en soufre, la caséine produit peu d'acide sulfurique au cours de sa désintégration dans l'organisme. On peut ajouter aussi que le lait renferme peu de phosphatides et ne renferme pas de nucléoprotéines, substances génératrices d'acide phosphorique, et que l'on rencontre, au contraire, dans l'alimentation carnée.

D. — Régime hypoazoté

L'observation inédite que voici montre l'importance que peut avoir l'influence de la réduction des protéines dans la ration alimentaire sur les valeurs du rapport.

OBSERVATION VI

Augmentation du rapport par régime très hypoazoté

Il s'agit d'une dame S..., qui, à la suite d'une grippe, avait présenté des douleurs dans la région rénale. Un examen d'urine y avait décelé du pus. Un diagnostic un peu rapide de pyélonéphrite avait fait mettre cette dame au régime très hypoazoté (bouillons de légumes et confitures). De l'urine est prélevée aseptiquement dans la vessie. M. Derrien examine cette urine au point de vue histo-bactériologique et n'y trouve ni pus ni microbes. L'urine recueillie, sans précaution de toilette vulvaire, renferme plusieurs leucocytes à côté de cellules épithéliales, surtout vulvo-vaginales. Le pus antérieurement trouvé dans l'urine par un pharmacien, n'avait pas d'autre origine qu'un léger écoulement vaginal. C'est là une erreur banale, malheureusement trop souvent commise. La dame S..., étant encore au régime hypoazoté, M. Derrien pratique, le 29 décembre 1918, une analyse de l'urine des 24 heures, qui donne les résultats suivants : volume de 24 heures, 570 centimètres cubes ; densité à 15°, 1013. Légères traces d'albu-

mine formée surtout de pseudo-albumine, en relation avec l'examen microscopique du dépôt, qui décèle de très nombreuses cellules vulvo-vaginales et quelques leucocytes, pas de cylindres.

Pas de sucre, ni pigments, ni sels biliaires, urobiline en léger excès. Pas d'excès d'acétone, ni acide acétylacétique, ni acide β -oxybutyrique.

	Concentration par litre	Débit par 24 heures
Azote total	4,5	2,56
Azote formol	0,49	0,28
Azote hypobromique	3,03	1,73
Azote d'urée (Ronchèse) ..	2,54	1,45
Urée (Ronchèse)	5,44	3,10
Acide urique et purines...	0,50	0,28
Chlorures (en NaCl)	7,	3,99
Phosphates (en P^2O^5)	1,25	0,71

$$\frac{\text{Azote d'urée}}{\text{Azote total}} = \frac{56}{100}$$

$$\frac{\text{Azote formel}}{\text{Azote hypobromique}} = \frac{16}{100}$$

L'urine avait été conservée au cyanure mercurique. Pour vérifier cependant la valeur élevée du coefficient: Azote formol/Azote hypobromique, M. Derrien demande de l'urine fraîchement émise qui, analysée aussitôt, à ce point de vue, donne:

Azote formol..... 0 gr. 59 par litre

Azote hypobromique... 0 26 »

Pas d'excès d'acétone

$$\frac{\text{Azote formel}}{\text{Azote hypobromique}} = \frac{18}{100}$$

Il semblait donc y avoir là une « imperfection uréogénique » très élevée. En vertu du maintien encore vivace du prestige du penser anatomique, au détriment du penseur physiologique, source d'associations d'idées trop schématiques, telles que: urogénie = foie, urobilinurie = foie malade, les médecins avaient une tendance à penser à une « insuffisance hépatique » grave, consécutive à la grippe.

La conclusion de M. Derrien fut simplement: « Alimentez cette dame et donnez-lui de la viande ».

Cette conclusion qui, de prime abord, parut révolutionnaire et paradoxale, était basée sur les considérations suivantes:

L'augmentation de la valeur du rapport: Azote formol, Azote hypobromique traduisait-elle ici une « imperfection uréogénique » anormale ou une « acidose » particulière?

Et d'abord, il n'y avait aucune acidose de l'ordre de celle du jeûne hydrocarboné (ni acétone, ni acide acétylacétique, ni acide β -oxybutyrique), et cela était naturel étant donné l'alimentation riche en hydrates de carbone (confitures).

M. Derrien fit tout de suite remarquer que l'élévation du rapport tenait non pas à une augmentation du numérateur, *mais à une diminution du dénominateur*, due au régime extrêmement hypo-azoté suivi.

Prenons, en effet, les deux expériences de Folin, quē nous avons citées dans le chapitre antérieur (p. 21) et calculons avec les chiffres donnés la valeur du rapport:
$$\frac{\text{Azote d'NH}^3}{\text{Azote d'NH}^3 + \text{Azote d'urée}}$$

Dans le cas d'alimentation protéique normale, correspondant à une excrétion d'azote urinaire total de 16 gr 8 par 24 heures, le calcul de ce rapport donne $\frac{3,22}{100}$. Dans le cas d'alimentation réduite en protéines, avec 3,60 d'azote urinaire total par 24 heures (ce qui se rapproche beaucoup de notre observation, la valeur atteint comme dans notre observation la valeur de $\frac{16}{100}$.

Il n'y a pas là à faire intervenir d'acidose, d'amino-acidurie, ou d'« imperfection uréogénique »; l'élévation du rapport est dû simplement à la diminution de l'urée excrétée tenant au régime. L'observation clinique vérifia ces conclusions. La dame S... fut mise au régime mixte et on lui donna de la viande.

L'analyse d'un échantillon du 10 mars 1919 donnait:

Azote formol.	0,86 par litre
Azote hypobrom. déféqué...	12,12 (soit 26 gr. d'urée)
Azote formol	7,1
Azote hypobromique	100

Les reins fonctionnaient parfaitement bien, ainsi que le démontrait une constante d'Ambard, établie le même jour :

$$\begin{aligned} \text{Ur} &= 0,37 \\ \text{C} &= 23,5 \\ \text{D} &= 14,66 \\ \text{P} &= 54, \\ \text{D'où K} &= 0,068 \end{aligned}$$

Cette observation est particulièrement intéressante et montre nettement l'influence de la réduction des protéines de la ration alimentaire (les hydrates de carbone suppléant aux besoins énergétiques), sur l'augmentation inusitée du coefficient. L'attention n'avait pas encore été attirée sur ce fait et nous nous proposons d'en reprendre l'étude.

Il y a ici augmentation du rapport par diminution du dénominateur, sans qu'il y ait ni augmentation vraie de l'imperfection uréogénique, ni acidose. Il semble d'après cela, que dans ces conditions, l'azote-formol conserve une valeur constante, en rapport sans doute avec le métabolisme interne, au même titre que la créatinine (pour le régime sans créatine ni créatinine) que l'acide urique (pour le régime sans purines) et que le soufre neutre.

Il y a là un fait qu'il ne faudra pas oublier pour l'interprétation du rapport dans certains états pathologiques avec alimentation hypo-azotée.

L'observation V montre que notre rapport, comme tout symptôme urinaire, ne doit pas être interprété par simple comparaison avec des moyennes normales courantes, mais ne prendra toute son importance que lorsqu'il sera situé dans l'étude physiopathologique complète du malade.

E. — *Jeûne*

Lanzenberg a bien expliqué, dans sa thèse (p. 164), pourquoi dans le jeûne nous devons nous attendre à voir le rapport prendre des valeurs très élevées. Le jeûne est un régime d'autophagie, source d'une double acidose.

1° Acidose résultant de la destruction des protéines et des nucléoprotéines à rapprocher du caractère acidipare du régime carné.

2° Et surtout acidose spéciale liée à l'absence des hydrates de carbone, acidose caractérisée par l'oxydation incomplète d'acides dérivant à la fois des acides gras et des amino-acides et signalée par l'apparition dans l'urine d'acide acétylacétique, d'acide β -oxybutyrique, toujours accompagnés d'acétone.

Ces acides, excrétés à l'état de sels ammoniacaux vont augmenter le rapport par accroissement du dénominateur. Mais il y a aussi accroissement, par diminution de la part de l'urée dans l'azote hypobromique au dénominateur. Le tableau établi par Lanzenberg (p. 165 de sa thèse) avec les chiffres de Cathcart est particulièrement suggestif à ce point de vue. On y voit le rapport atteindre le chiffre de 17,25, au septième jour de jeûne, avec 1,41 d'azote ammoniacal pour 6,76 d'azote d'urée. L'ingestion d'amidon et de crème, après le onzième jour de jeûne, fait baisser l'azote ammoniacal à des valeurs normales de 0,35, 0,31 (suppression de l'acétone par le fait de la réapparition d'hydrates de carbone), et abaisse encore l'excrétion uréique (azote d'urée = 2,29, — 1,76) par épargne du fait des hydrates de carbone des protéines tissulaires et nous retrouvons ici, d'une façon très nette, l'influence non encore signalée, du

régime très hypoazoté (ici régime sans azote) sur le rapport qui prend les valeurs de 13,25 et 14,97, uniquement par baisse de l'azote d'urée, comme dans notre observation VI.

Tous ces faits, et particulièrement l'influence du jeûne hydrocarboné, jouent un grand rôle dans la valeur que prendra le rapport en pathologie, comme indice d'inanition ou de défaut d'utilisation des hydrates de carbone.

2° INFLUENCES INDIVIDUELLES

S'il est vrai qu'une part de l'azote-formol est en relation avec le métabolisme interne, il faudra s'attendre à noter des influences individuelles pour la valeur du rapport déterminé chez des sujets différents soumis au même régime. Nous avons encore peu de documents à ce point de vue, mais les observations suivantes semblent bien montrer la réalité d'une influence individuelle.

OBSERVATIONS VII, VIII, IX

Il s'agit de trois soldats hyposthéniques du service de neuro-psychiatrie du professeur Mairet, mis tous trois au même régime (régime sans purines ni créatinine, en vue d'étudier une influence possible de l'inhalation d'émanation du radium.

Valeurs du rapport =

Date	Soldat S.	Soldat B.	Soldat C.
—	—	—	—
15 janvier	6,5	3,35	5,28
17 janvier	6,9	4,4	5,6
19 janvier	6,5	4,6	5,8
2 février	7,4	4,6	5,9

3° INFLUENCE DES BOISSONS ALCALINES

Bien des personnes prennent à leur repas des eaux minérales plus ou moins alcalines (Saint-Galmier, Couzan, Vals, Vichy) sans avertir le biochimiste qui aura à étudier leur urine. Ce sera là un fait qui devra toujours être signalé étant donnée l'influence du bicarbonate de soude sur la valeur du rapport.

On conçoit que l'ingestion de bicarbonate de soude doive diminuer l'azote-formol excrété. Cet azote-formol représente, en effet, pour la plus grande part, de l'ammoniaque pris par des acides que n'ont pu neutraliser les autres bases de l'organisme. En cas d'ingestion de bicarbonate de Na, les acides vont tendre à capter le sodium du bicarbonate et l'ammoniaque qui les aurait neutralisé donnera de l'urée, d'où abaissement du rapport.

Lanzenberg a déjà attiré l'attention sur ce fait (Thèse, p. 161, 162).

Il ne faudrait point l'exploiter pour prétendre que la cure de Vichy améliore ainsi les fonctions hépatiques en abaissant l'« imperfection uréogénique ».

MM. Biscons et Dupuy ont montré l'influence rapide, sur le rapport de l'ingestion de bicarbonate de soude chez l'homme sain.

L'un d'eux restant à son régime mixte habituel présente, pendant six jours consécutifs, la valeur suivante du rapport :

6,12 6,18, 5,80 6,20 6,14 6,25. *Moyenne*, 6,11

Puis l'urine de chaque miction étant recueillie à part, on a eu les résultats suivants :

1^{er} jour, régime ordinaire

Miction à	10h. ^{1/2}	11h. ^{1/2}	13h.	17h.	18h. ^{1/2}	20h. ^{1/2}	23h.	7h.
Rapport =	5,49	4,26	5,9	7	7,58	6,72	7,42	6,12

2^e jour, régime ordinaire

+ 2 fois 3 grammes de bicarbonate à 10 h. 1/2 et à 18 h. 1/2

Rapport = 7,5 6,45 5,7 4,6 5,3 4,85 3,3 4,3.

OBS. IX. — Rhumatisme au régime alcalin (cahier E, n° 626),
Rapport = 2,9.

Toutes les fois que l'on voudra étudier le rapport chez des individus soumis à des traitements alcalins, il ne faudra le faire qu'aux périodes de cessation de traitement, le traitement ayant cessé depuis plusieurs jours.

4° INFLUENCE DU TRAVAIL MUSCULAIRE

L.-C. Maillard expérimentant sur des soldats vigoureux au régime mixte, pour lesquels le rapport avait la valeur moyenne: 6,12, note une augmentation légère du rapport sous l'influence de l'exercice musculaire,

1 ^{er} jour. — Exercice avec sac sur terrain de manœuvres	= 5,76
2 ^e jour. — Service en campagne.....	= 6,83
3 ^e jour. — Marche militaire de 20 kilomètres.....	= 7,11
4 ^e jour. — Exercice avec sac.....	= 6,51
5 ^e jour. — Service en campagne.....	= 6,67
6 ^e jour — Marche militaire de 20 kilomètres.....	= 6,88

Cette augmentation correspondrait pour Maillard à l'augmentation de l'excrétion d'acide phosphorique et peut-être aussi à l'élimination d'acide lactique.

5° RYTHME NYCTHÉMÉRAL

L'observation suivante où pendant trois jours le rapport a été déterminé toutes les quatre heures, montre bien

l'existence d'un rythme nycthémeral influant sur la valeur du rapport. Ce sont les urines de la fin de la journée qui donnent la valeur maxima (et cela est dû sans doute à l'activité musculaire) alors que les valeurs minima s'observent dans les urines émises à 4 heures du matin.

OBSERVATION X

(Extrait d'un cahier d'expérience de M. Derrien de 1909.)

Étude du rythme de l'élimination de l'Azote-formol p. 100 d'Azote hypobromique

Sujet normal, bien portant, 30 ans, juillet 1909. Régime ovo-lacto-végétarien, exercice physique modéré.

Valeur du rapport:

Dates	Urines recueillies toutes les 4 heures						Urines des 24 heures
	0 à 4	4 à 8	8 à 12	12 à 16	16 à 20	20 à 24	
23 juillet							5,0
24 juillet (travail intellectuel jusqu'à 3 heures du matin)							5,68
25 juillet							5,68
26 juillet							5,76
27 juillet			5,69	6,54	6,86	4,66	5,58
28 juillet	4,54	5,17	6,02	5,49	5,73	4,76	
29 juillet	4,43	4,92	4,57	6,39	5,92	5,16	5,30
30 juillet	4,87	5,52					
31 juillet (veillé jusqu'à 3 heures du matin)							5,77
1 ^{er} août, reprise du régime mixte							5,95
2 août, régime mixte							6,15

On peut voir, dans la même observation, que le travail intellectuel (24 et 31 juillet) ne modifie pas le rapport. Notez aussi le relèvement du rapport lors du passage du régime ovo-lacto-végétarien au régime mixte.

6° GROSSESSE

La grossesse normale n'a qu'une influence légère sur le rapport, bien que dans presque tous les cas normaux de grossesse, un degré léger mais variable d'acidose ait été noté par L.-A. Einge.

OBS. XI. — Grossesse normale, régime mixte (cahier E, 789), dernière période de la grossesse, accouchement en juillet.

31 mai	6,7
15 juin	7,6
23 juin	6,4
30 juin	6,6

OBS. XII. — Grossesse normale à la fin du 9^e mois, légère albuminurie orthostatique (cahier J, n° 1920). Valeurs du rapport:

Urines du jour.....	7,9
Urines de la nuit.....	8,2

Comme le régime est un régime mixte peu carné, il y a ici légère élévation du rapport.

Nous montrerons, dans les pages suivantes, toute l'importance de l'étude du rapport dans la pathologie de la grossesse, si bien que nous n'hésitons pas à dire que *toute grossesse devrait être surveillée, non seulement au point de vue de l'albumine, mais encore, et pour le moins au même titre, au point de vue du rapport de l'azote-formol à l'azote hypobromique.*

V

LE RAPPORT DE L'AZOTE-FORMOL
A L'AZOTE HYPOBROMIQUE EN PATHOLOGIE
ET EN CLINIQUE

A. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Ce que nous avons rappelé de la physiologie de l'ammoniaque et de l'urée, et l'étude que nous venons de faire des facteurs physiologiques qui influencent le rapport, indiquent quels sont les états cliniques où le rapport pourra subir les variations les plus utiles à connaître et quelles sont les conditions dans lesquelles le médecin devra se placer pour interpréter le plus justement possible les indications fournies.

Il est essentiel de connaître l'alimentation réelle du malade.

Il est indispensable d'écarter tout traitement alcalin pour laisser libre jeu au mécanisme de neutralisation des acides par l'ammoniaque.

a) *Rapports élevés.* — Etant donnés d'une part l'importance encore admise du foie dans le métabolisme azoté, et, d'autre part, le mécanisme réel de saturation des acides par

l'ammoniaque, il semble qu'on puisse admettre schématiquement avec Arthus (8^e édition, *Chimie pathologique*, p. 413 en note) au moins deux circonstances dans lesquelles devra se manifester l'activité du rapport :

« 1° Lorsque le foie ne transforme plus au même degré que chez l'homme normal, les composés azotés générateurs d'urée, et il y a alors insuffisance hépatique.

» 2° Lorsque l'organisme fabrique en surabondance les acides stables, fixateurs d'ammoniaque, qu'ils soustraient à l'action uréogénique du foie et il y a alors hyperacidose ou tout simplement acidose ».

Et Arthus ajoute « Il appartiendra, dans chaque cas, au clinicien de choisir entre les deux conclusions possibles ».

C'est en somme faire renaître l'opposition entre les notions d'« imperfection uréogénique » et d'« acidose » que nous avons déjà signalée à propos des discussions de Maillard et de Lanzenberg au sujet des conceptions théoriques du rapport ; et le choix laissé, par Arthus, au clinicien ne laissera pas que de plonger celui-ci dans un grand embarras.

Or, l'*amino-acidurie écartée*, il est évident qu'« imperfection uréogénique » et « acidose » ne sont que le même phénomène considéré de deux points de vue différents.

Nous n'avons retenu, en effet, comme composés générateurs d'urée tout à fait prédominants, chez l'homme, que les acides aminés et l'ammoniaque. Si nous écartons l'amino-acidurie, l'imperfection uréogénique tiendra uniquement à la soustraction d'ammoniaque à l'uréogénèse par l'élimination d'acides à l'état de sels ammoniacaux, dans ce cas, « imperfection uréogénique » et « acidose » coïncideront. Et, le plus souvent, il n'y aura pas insuffisance du foie à transformer cet ammoniaque en urée, mais plutôt

insuffisance d'oxyder certains acides (par exemple acétyl-acétique β -oxybutyrique) éliminés alors à l'état de sels ammoniacaux.

La preuve en est que sous l'influence de la médication par le bicarbonate de soude, ces acides s'éliminent sous forme de sels de sodium et l'ammoniaque, qui les aurait neutralisés, sous forme d'urée.

Et, dans ce cas, plus particulièrement considéré du point de vue de l'acidose, il semble bien s'agir aussi d'une incapacité fonctionnelle du foie, même anatomiquement normal d'oxyder certains acides, lorsque comme dans le jeûne hydrocarboné, sa provision de glycogène est épuisée.

Faisons intervenir maintenant l'*amino-acidurie*. Les acides aminés étant de beaucoup la plus importante source d'ammoniaque uréifiable, il semble évident que, s'ils passent dans l'urine, il faille, avec Maillard, penser à une aggravation de l'*imperfection uréogénique*, et on admet généralement que l'*amino-acidurie* est liée à l'insuffisance hépatique.

Lanzenberg (Thèse, p. 186) fait cependant remarquer que dans les cas où cette *amino-acidurie* est la plus intense, comme dans l'*atrophie jaune aiguë du foie* ou dans l'*intoxication par le phosphore*, elle ne provient pas d'amino-acides, ayant échappé à l'uréogénèse, mais d'une *autolyse* de la substance même du foie.

« Ces acides aminés, dit Lanzenberg, ne devraient donc point intervenir dans un coefficient d'imperfection uréogénique, tandis qu'en tant qu'acides qui, après désamination, auraient été neutralisés par l'ammoniaque, ils figurent à juste titre (grâce au titrage au formol) dans le coefficient d'acidose » ou mieux d'*acidose totale*.

Il y a là un point de pathologie générale, peut-être un peu subtil, mais qui serait à préciser.

Et c'est là une des raisons pour lesquelles nous avons simplement donné au rapport qui fait l'objet de ce travail, le nom de rapport de l'azote-formol à l'azote hypobromique préconisé par M. Derrien.

Il est néanmoins certain qu'en cas de rapports élevés, il sera, *en pathologie*, toujours intéressant de rechercher la part possible de l'amino-acidurie, symptôme plus grave que l'ammoniurie. Mais pour cela il faut recourir à des méthodes chimiques assez délicates qui ne sont pas à la portée de tous les laboratoires.

Au contraire, le rapport que nous étudions pouvant être établi par tout pharmacien faisant l'analyse habituelle des urines, voici comment, *en clinique courante*, pourra être tournée la difficulté.

Pour savoir si l'élévation du rapport traduit une simple *acidose* ou une *acidose totale* (avec amino-acidurie), le médecin donnera du bicarbonate de soude à doses croissantes à son malade et dans les cas autres que le diabète, il donnera aussi du glycose (en raison des relations de la glycogénèse et de l'uréogénèse prévues par Fosse et du fait qu'un foie qui a refait sa provision de glycogène oxyde mieux les acides organiques.

Si le rapport s'abaisse vers les valeurs normales (*en tenant compte de la ration azotée ingérée* et des formes du régime alimentaire), il s'agira d'une simple acidose et l'essai aura eu la valeur d'un traitement bienfaisant.

Si le rapport conserve des valeurs élevées, malgré ce traitement, une amino-acidurie sera à craindre, et le médecin sera en présence d'une *imperfection uréogénique grave* avec *acidose totale*.

L'observation de vomissements incoercibles de la grossesse que nous citons à notre paragraphe « Pathologie de la grossesse », vient à l'appui de cette manière de voir, qui

appelle néanmoins de nouvelles recherches que nous nous proposons d'entreprendre sous la direction du professeur Derrien.

b) *Rapports abaissés.* — Théoriquement — et en dehors des influences de régime (régime lacté, boissons alcalines, bicarbonate de soude), — on pourrait rencontrer des rapports inférieurs aux rapports normaux (*ceteris paribus*) dans les deux circonstances suivantes :

1° Les acides qui passent dans l'urine en entraînant habituellement de l'ammoniaque, seraient éliminés en arrachant à l'organisme de la chaux, de la potasse, de la magnésie, etc., et il y aurait alors *déminéralisation*.

2° Sans qu'il y ait modification de l'acidose et du mouvement habituel des bases, il peut y avoir exagération des combustions organiques (dans la théorie de Fosse) avec gaspillage d'azote, *hyperazoturie*, c'est-à-dire augmentation de l'urée endogène qui, en passant dans l'urine, diminuerait le rapport par augmentation de l'azote hypobromique au dénominateur.

La première hypothèse a été indiquée par Lanzenberg à propos des valeurs du rapport trouvé chez les *tuberculeux*, valeurs souvent inférieures, parfois même très inférieures à la normale. Pour Lanzenberg le rapport pourrait révéler un état de déminéralisation et peut-être même en donner la mesure. L'importance du fait vaut que la démonstration en soit poursuivie.

La deuxième hypothèse nous est suggérée par M. Derrien, comme contre partie de ce que nous avons vu dans le régime très hypoazoté. Nous en rechercherons la réalité clinique.

B. — *Vue d'ensemble de pathologie spéciale*

D'une façon générale, les résultats obtenus à Montpellier avec le rapport de l'azoté-formol à l'azote hypobromique, concordent parfaitement à ceux obtenus, à l'aide du rapport analytique de Maillard, par Lanzenberg, à qui nous devons la première étude pathologique et clinique d'ensemble à ce point de vue.

Nous consacrerons, pour donner quelques exemples concrets, des paragraphes spéciaux : 1° aux affections et troubles hépatiques ; 2° aux diabètes sucrés ; 3° à la pathologie de la grossesse.

Pour le reste, qu'il nous suffise de signaler que nous sommes d'accord avec les conclusions de Lanzenberg.

La *pathologie des glandes à sécrétion interne* sera intéressante à explorer à l'aide du rapport, étant donné que certaines paraissent avoir un rôle important dans le métabolisme azoté (thyroïde) ou dans les troubles avec acidose (parathyroïde).

Dans le *myxœdème*, les valeurs du coefficient sont augmentées dans les observations de Lanzenberg et le traitement thyroïdien a une influence heureuse.

L'*obésité* peut avoir des influences variables. Un classement des obésités pourrait être entrepris à ce point de vue.

Dans les *affections fébriles*, la fièvre a une influence nette sur le rapport (acidose fébrile?) Lanzenberg a vu les valeurs du coefficient décrire une courbe parallèle à celle des températures, avec cette particularité d'un léger retard.

Le *paludisme* a été étudié au point de vue du rapport par le professeur Lisbonne à l'armée d'Orient. Des rapports

élevés ont été surtout notés au cours de la *fièvre bilieuse hémoglobinurique*

Dans l'*hémoglobinurie paroxystique*, MM. Lagriffoul, Derrien et Gaujoux ont noté, à Montpellier, l'élévation du rapport au moment de la crise.

Dans le *scorbut*, à l'armée d'Orient, M. Lisbonne n'a pas trouvé de modifications appréciables.

M. Derrien a trouvé des valeurs normales dans divers cas d'*hématurie d'Egypte*, de *pemphigus*, de *syphilis*, etc., où il n'y avait aucune raison de penser à des troubles de l'uréogénèse ou de l'acidose.

En *pathologie infantile*, l'étude du rapport présente un très grand intérêt étant donnée la facilité avec laquelle le foie de l'enfant épuise sa réserve de glycogène. L'étude du rapport, par exemple dans les cas dits de *vomissements avec acétonémie*, permettra de suivre l'effet rapide de la médication par le glycose et le bicarbonate de soude.

Une observation de MM. Leenhardt et Derrien, rapportée dans la thèse de Mlle Nadedja Andriascheff, montre nettement l'intérêt qu'à pris l'étude du rapport au point de vue du pronostic et du traitement de vomissements avec acétonurie au cours d'une néphrite aiguë essentielle (Thèse Montpellier, 1913).

A l'instigation de MM. Leenhardt et Derrien, M. David a montré l'utilité du rapport dans l'étude des *dyspepsies chroniques du nourrisson* (Thèse Montpellier, 1912).

Enfin, au point de vue de l'*anesthésie générale en chirurgie*, nous devons citer les travaux de MM. Chauvin et Economos, entrepris à Montpellier dans le laboratoire de M. Derrien. Ces travaux soulignent ce fait que les troubles relevant de l'acidose observés après l'opération sont dus pour une grande part au jeûne pré et post-opératoire qui facilite l'action toxique de l'anesthésie.

Au choc opératoire et au choc anesthésique, il faut ajouter le *choc diététique* (Derrien). Une alimentation rationnelle riche en hydrates de carbone prévient ces troubles, ainsi que l'avaient déjà reconnu les chirurgiens anglais et américains.

Et cela corrobore les conclusions de Lanzenberg à ce point de vue (sa thèse, p. 239).

Nous dirons que la *détermination du rapport de l'azote-formol à l'azote-hypobromique, doit être en chirurgie et particulièrement en chirurgie de diabétiques un des révélateurs indispensables à la prophylaxie des accidents de l'intoxication anesthésique*, au même titre que l'épreuve préliminaire de la valeur fonctionnelle du rein par l'azotémie ou la constante d'Ambard.

Nous nous proposons d'étudier comparativement l'action des anesthésies par voie sus-arachnoïdienne à la syncaïne (suivant la technique de M. Riche) ou à la cocaïne (suivant la technique de M. Delmas).

C. — Affections et troubles hépatiques

Etant donné le rôle primordial attribué au foie dans l'uréogénèse et l'oxydation des acides organiques, on a pensé trouver dans le rapport un nouveau procédé de recherche de l'« insuffisance hépatique ». Mais ce terme est bien vague pour un organe aux fonctions aussi multiples qu'est le foie. D'autre part, toujours sous l'empire du prestige du penser anatomique dominant le penser physiologique, c'est surtout dans les affections anatomiquement hépatiques qu'on s'attendait à trouver des rapports élevés, alors qu'en réalité ce sont surtout les troubles fonctionnels du foie,

comme nous l'avons vu en pathologie infantile qui sont plus sûrement décelés par le rapport.

Chez les malades habituellement appelés *hépatiques*, Lanzenberg a obtenu des valeurs normales dans la *lithiase biliaire* et dans le *foie cardiaque*. Il a vu le rapport s'élever un peu dans les cas de *cancer du foie* peu étendu et atteindre des valeurs plus élevées dans les cas où la tumeur est arrivée à un grand développement.

Nous avons nous-même l'observation suivante :

OBS. XII bis. — (A. 235. Cancer primitif du foie au début chez soldat de 39 ans (régime mixte).

Rapport = 7,7

Presque tous les cas de *cirrhoses* examinés par Lanzenberg lui ont fourni « des chiffres élevés, d'autant plus élevés que la maladie était parvenue à un stade plus grave » :

Cirrhoses hypertrophiques (Lanzenberg).

1. Cirrhose hypertrophique alcoolique (régime lacté absolu).

Rapport = 13,4; 17,6; 13,3.

2. Cirrhose hypertrophique, période ultime (régime lacté) = 14,57.

3. Cirrhose hypertrophique avec tuberculose pulmonaire (régime mixte) = 7,7.

4. Cirrhose hypertrophique avec ictère sans ascite (régime sans viande) = 10,4; 11,8; 12,9; 13,2.

II. *Cirrhoses atrophiques* (Lanzenberg).

5. Cirrhose atrophique avec ascite (lait potages, purées).

Rapport = 14,1; 12,1.

6. Cirrhose atrophique, syphilis alcoolisme (régime lacté) =

Rapport = 6,8; 7,9.

7. Cirrhose avec tuberculose pulmonaire (potages et lait) = 4,11.

A noter les chiffres relativement bas des observations 3 et 7, et qui semblent dus à une action peut-être déminéralisatrice de la tuberculose.

Nous avons quelques observations inédites d'ictères, qui montrent presque toujours une élévation du rapport d'autant plus nette que les malades sont au régime lacté qui donne normalement un coefficient bas.

OBS. XIII. — (D. N. 1893. Ictère foncé sans fièvre, état général précaire, gros foie, vésicule dilatée, néoplasme probable de l'ampoule de Water (régime lacto-végétarien + 1/2 litre d'eau de Vichy). Malgré cet apport de bicarbonate de soude rapport élevé.
Rapport = 8.

Dans d'autres observations inédites d'ictères, même d'ictère catarrhal, nous relevons les valeurs de 7, 8,5, 10,7.

OBS. XIV. — (E. n° 766). Dans un cas de cirrhose avec ictère où les urines de la nuit et les urines du jour (le malade étant debout) ont été séparées, nous trouvons les valeurs suivantes du rapport :

Urines du jour..... = 11,8
Urines de la nuit..... = 6,

Il semble y avoir eu ici une véritable *acidose ou imperfection uréogénique orthostatique*, en relation avec les troubles de la circulation hépatique dans la position debout.

Nous rechercherons l'existence de ce fait chez d'autres malades.

Intoxications médicamenteuses. — Nous trouvons dans deux cas d'ictère à la suite d'injection de préparations arsenicales chez des syphilitiques des valeurs élevées du rapport.

OBS. XV. — (Service du professeur Vedel, 24 février 1912). Ictère du 606, rapport = 12,8.

OBS. XVI. — (Cahier A, n° 208. Service du professeur Vedel, 1^{er} juillet 1916). Ictère du galy, rapport = 14,2.

Il y a sans doute là une action analogue à celle de l'intoxication anesthésique et le rapport, dans les cas de traitement par injection de 606 ou de composés analogues,

devra toujours être établi à l'avance, pour éviter des accidents chez des malades dont l'imperfection uréogénique ou l'acidose n'aurait pas été au préalable améliorée. C'est d'ailleurs une règle que M. le professeur Vedel a adoptée depuis longtemps dans le traitement des syphilitiques dont les aptitudes fonctionnelles du foie lui paraissent douteuses.

I D. — DIABÈTES SUCRÉS

Les observations que nous avons pu réunir confirment entièrement, pour le rapport de l'azote-formol, à l'azote hypobromique dans le diabète, les conclusions établies par Lanzenberg avec le coefficient analytique de Maillard.

Le rapport, *étudié uniquement chez les malades non soumis au régime des alcalins*, « fournit une mesure de l'acidose diabétique préférable à tous les moyens antérieurement préconisés ». Le rapport « ne mesure pas les tendances prédiabétiques, mais il met en garde contre les tendances précomateuses » (Lanzenberg). L'acidose diabétique résulte surtout de la destruction de plus en plus imparfaite (avec production exagérée) des acides acétyl-acétique et β -oxybutyrique (éliminés à l'état de sels ammoniacaux), par un mécanisme analogue à celui du jeûne hydrocarboné (ici inutilisation du glycose équivalent, petit à petit à sa suppression, comme dans le jeûne hydro-carboné), mais avec, sans doute, une aggravation particulière spéciale au diabète. Or, ces acides acétyl-acétique et β -oxybutyrique sont particulièrement difficiles à doser, tandis que l'établissement du rapport est à la portée de tout analyste consciencieux, fut-ce un simple pharmacien de village. D'où l'intérêt très grand, en pratique courante, de l'étude du rapport

dans tous les cas de diabète, pour rechercher la possibilité de l'effet utile du maintien d'une certaine quantité d'hydrates de carbone dans la ration alimentaire, et pour accentuer le traitement alcalin, quand l'acidose s'élève, en vue de prévenir les tendances précomateuses.

1° *Diabètes sans acidose ou avec acidose peu marquée*

Lanzenberg trouve dans ces cas des valeurs normales (pour les régimes suivis) ou très légèrement élevées (7,2, 7,8, 8,6)

Voici quelques-unes de nos observations :

OBS. XVII.— (E. 670). Glycosurie (8 gr. 6 par litre), avec traces normales d'acétone; pas d'hyperglycémie (glycose par litre de sang, 1 gr. 2) (régime mixte).

Rapport = 5,8.

OBS. XVIII. — (A. 188). Soldat, 21 ans, début il y a deux mois : urines, 9 litres; 599 grammes glycose par 24 heures (régime mixte sans alcalins).

Rapport = 6,2

OBS. XIX. — (B. 18). Par 24 heures 3 litres d'urine; 198 grammes de glycose; 24 grammes d'urée; 0,036 d'acétone (régime mixte).

Rapport = 8,6

OBS. XX. — (C. 251). Par 24 heures: 1250 centimètres cubes d'urine; 23 gr. 5 de glycose (Fehling et polarimètre concordants); traces normales d'acétone.

Rapport = 9,3.

2° *Diabètes avec acidose plus marquée*

Au cours de son observation de la page 190 de sa thèse, Lanzenberg voit passer le rapport de 9,37 à 14,16, au moment d'une poussée d'acidose avec tendances comateuses que refrène momentanément le bicarbonate de soude.

Obs. XXI. — (C. 234). Même malade que obs. XIX (B. 18), mais six mois après. Sous l'influence du régime, pas de modifications de la glycosurie, mais augmentation de l'acétonurie et de l'acidose. Par 24 heures: 3 litres d'urine; 199 grammes de glycose (Fehling et polarimètre concordants); 19,65 d'urée; 0,20 d'acétone.

Rapport = 14,2

3° *Diabètes avancés avec forte acidose*

OBSERVATION XXII

(Service du professeur Carrieu. Salle Fouquet, n° 42. Mai 1917.

Cahier D, n° 401; cahier E, n°s 695 et 697.)

Diabète maigre, sans traitement alcalin, amaigrissement extrême. Le malade est mort le mois suivant dans le coma.

Hyperglycémie: 3 gr. 12 de glycose par litre de sang.

Urines des 24 heures: 7 litres et demi, avec, par 24 heures: 495 grammes de glycose, 50 gr. 6 d'urée, 3 gr. 75 d'acétone totale (acétone préformée provenant de l'acide acétylacétique) et environ 200 grammes d'acide β -oxybutyrique; azote formol par 24 heures = 5,31.

Rapport = 22,2.

A titre d'exemple de la façon d'interpréter la valeur du rapport, comparer cette observation avec celle rapportée par Lanzenberg dans sa thèse (p. 191). Il s'agit d'un cas de

cancer du pancréas accompagné d'ictère et de glycosurie. 2 litres 650 d'urine par vingt-quatre heures avec 5 gr. 54 d'urée, 1 gr. 17 d'azote-formol, et rapport = 27,36. Le rapport est ici plus élevé que dans notre observation. Cela veut-il dire que l'acidose soit ici plus intense? Non pas, car il faut étudier le rapport en fonction des autres données du problème physiopathologique. Dans notre observation, l'acidose est plus élevée bien que le rapport (22,2) soit plus faible que celui (27,36) de l'observation de Lanzenberg et cela pour au moins deux raisons; d'abord l'azote-formol par vingt-quatre heures est, dans notre cas, de 5,31 et dans celui de Lanzenberg de 1,17; ensuite les deux observations sont tout à fait opposées au point de vue de l'excrétion de l'urée.

Dans notre cas, hyperazoturie classique du diabète avancé (50 gr. 6 d'urée par 24 heures), dans le cas de Lanzenberg, hypoazoturie marquée (5 gr. 54 d'urée par 24 heures), d'une cachexie cancéreuse qui s'alimente peu. Cette influence de l'hypoazoturie est un facteur d'augmentation du rapport (comme nous l'avons montré à l'étude du régime hypo-azoté), tandis que l'hyperazoturie de notre diabétique tend à diminuer la valeur du rapport. Avec la même acidose, le rapport aurait été beaucoup plus élevé chez un malade qui n'aurait pas eu le gaspillage uréogène des albumines tissulaires qu'à présenté notre diabétique.

Ces quelques observations montrent clairement l'intérêt clinique du rapport pour la surveillance médicale des diabétiques.

* * *

Le Rapport dans le diabète expérimental

M. Lisbonne a étudié le rapport chez le chien dépancréaté.

Chez le chien dépancréaté, mais non diabétique, par suite de

la présence d'une greffe sous-cutanée de pancréas, suivant la technique du professeur Hédon, le rapport oscillait autour de 4,6 — 4,8.

A partir du moment où l'animal devient diabétique par ablation de la greffe, le rapport s'élève et peut atteindre les valeurs de 7 à 8, en restant en moyenne autour des chiffres de 6,5.

Le rapport reste donc, chez le chien diabétique, bien inférieur à ce qu'il devient chez l'homme. Il se peut qu'ici d'autres bases que l'ammoniaque — peut-être, chaux magnésie, — interviennent dans la neutralisation des acides, comme le pense M. Lisbonne. Mais nous croyons, pour notre part, que la différence doit tenir, au moins en partie, à ce que l'azote hypobromique urinaire chez le chien comprend d'une façon non négligeable l'azote de l'*allantoïne*, composé, qui est, chez cet animal, comme nous le savons, aujourd'hui, la fraction la plus importante des produits de régression des purines, et les chiens de M. Lisbonne étaient au régime de la viande.

E. — PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE

Nous avons vu au paragraphe de la grossesse physiologique que, bien qu'on ait dit qu'il y a le plus souvent un peu d'acidose dans tous les cas normaux, ceux que nous avons rassemblés ne présentent pas d'élévation du coefficient ou seulement une élévation très légère.

Mais bien des troubles de la femme enceinte sont à rapporter à des déficiences fonctionnelles du foie et l'on conçoit qu'il serait au moins aussi important de surveiller les fonctions uréogéniques et antiacidosiques par la recherche au moins mensuelle du rapport que de surveiller les fonctions rénales au point de vue de l'albuminurie, de l'azotémie et de la rétention des chlorures.

M. Derrien, a propos d'une observation de crises éclamptiformes chez une primipare épileptique (thèse Fourniat, obs. VIII, p. 35), a montré déjà l'intérêt qu'avait présenté

dans ce cas la valeur du rapport = 15,3, mesurant une acidose élevée qui ne faisait qu'indiquer une acétonurie moyenne (acétone par litre d'urine: 0 gr. 06) et la présence d'acétone dans le liquide céphalo-rachidien. Cela aurait conduit à essayer la médication glyco-alcaline au lieu des injections d'eau salée, peu indiquées chez une éclamptique faisant de la rétention sèche des chlorures (NaCl du liquide céphalo-rachidien, 7 gr. 8, urée: 0 gr. 53 par litre).

Mais c'est surtout au cours des vomissements répétés et parfois incoercibles de la grossesse que les indications du rapport seront précieuses et utiles à étudier.

Ch. Achard (Soc. biologie, 1912), a signalé une observation de vomissements répétés, avec acidose peu grave, où l'administration quotidienne de 15 grammes de bicarbonate de soude fit passer le coefficient de 15,5 à 9 puis progressivement à 7 et 6.

Voici une observation inédite où le rapport atteint des valeurs non encore signalées, au cours de vomissements incoercibles graves, rebelles à la médication glyco-alcaline.

OBSERVATION XXIII

Vomissements incoercibles de la grossesse. — Terminaison fatale.
(Observation résumée d'après des documents fournis par M. Derrien).

Une jeune primipare est prise de vomissements répétés au cours du troisième mois de la grossesse (juillet 1914).

Après plusieurs jours de vomissements répétés, les urines examinées le 16 juillet donnent un rapport de 66,2, avec 2,47 d'azote-formol, contre 3,79 d'azote hypobromique, 1 gr. 80 d'acétone et 18 gr. 5 d'acide β oxybutyrique, réaction de Ghérardt extrêmement intense.

La médication glyco-alcaline est instituée d'urgence. Injection de sérum glycosé de Fleig; injection de sérum bicarbonaté de Fleig; lavement à garder de bicarbonate de soude. La malade

passé une nuit meilleure, peut dormir 6 heures tranquillement et n'a qu'un vomissement à 7 heures du matin.

Une petite quantité de glycose injecté est passé dans l'urine (13 grammes par litre), l'acétone a baissé à 0 gr. 84, mais le rapport atteint 72,3 (17 juillet matin). Les jours suivants l'état clinique paraît meilleur, mais le rapport reste élevé à 69,9 (17 juillet soir), 66,9 (18 juillet matin). On réinjecte du bicarbonate de soude et du glycose, la malade tolère quelques cuillerées de lait et d'infusions sucrées, le rapport prend les valeurs suivantes:

19 juillet	35,0
20 juillet	35,7
21 juillet	37,7

Puis, les vomissements redeviennent plus fréquents et le rapport présente tout à tour les valeurs de 45; 57,7; 56,9; 56,5 38,2; 61,3; 47,6; 52,6; 55,0; 48,9.

La persistance de ces valeurs élevées fait penser à M. Derrien, à un état grave nécessitant l'avortement. Mais l'espérance de sauver à la fois l'enfant et la mère fait hésiter les accoucheurs.

La terminaison fatale se produisit dans les premiers jours d'août.

A quoi tiennent les chiffres extraordinairement élevés du rapport rencontrés dans cette observation?

A trois causes au moins:

1° A l'inanition résultant des vomissements et créant une hypo-azoturie aussi marquée que dans le régime hypo-azoté, mais ce n'est là qu'une faible part de la réalité, puisque l'élévation du rapport par régime hypo-azoté atteint tout au plus 18 (voir notre obs. X).

2° A l'inanition résultant des vomissements et créant, à côté de l'hypo-azoturie, une acidose par manque d'hydrates de carbone. Mais si cette raison seule avait été en cause, sous l'influence du traitement par le glycose et le bicarbonate de soude, le rapport se serait abaissé au moins aux valeurs du régime hypo-azoté (de 16 à 18) tandis qu'il a passé seulement de 66 et 72 à 35 chiffre minimum.

3° La critique des deux facteurs précédents montre qu'une troisième cause était ici en jeu, et dans l'état de nos connaissances, ce ne pouvait être qu'une imperfection uréogénique grave, ou une action toxique protéolytique se traduisant par de l'amino-acidurie. —

La démonstration en a été faite par M. Derrien par l'étude des urines du 29 et du 30 juillet:

29 juillet:

Azote-formol	= 1,59
Azote ammoniacal (Folin)	= 0,26
Par différence azote des acides aminés	1,33
Azote hypobromique	2,89
Rapport azote-formol/azote hypobromique =	55,

Tandis que si l'on retranche de l'azote-formol l'azote des acides aminés, le rapport n'aurait été que de 8,9.

30 juillet:

Azote-formol	1,46
Azote ammoniacal (Folin)	0,26
Par différence azote des acides aminés	1,21
Azote hypobromique	2,98
Rapport azote-formol/azote hypobromique =	43,9

Tandis que sans les acides aminés, il aurait été de 8,3.

Que cette observation soit un enseignement. Dans tous cas de vomissements, chez la femme enceinte, il faudra établir le rapport, l'interpréter comme nous venons de le faire ici, et dans le cas d'imperfection uréogénique grave avec rapport très élevé résistant au traitement antiacidotique, il faudra penser à la nécessité de l'avortement qui est jusqu'ici malheureusement le seul remède.

CONCLUSIONS

Le rapport de l'azote-formol à l'azote hypobromique doit remplacer *en clinique courante* le rapport analytique de Maillard.

Son établissement ne nécessite que des dosages faciles et rapides habituellement utilisés dans l'analyse des urines et à la portée de tout manipulateur consciencieux.

Il est indispensable que les urines à étudier à ce point de vue soient convenablement recueillies et mises complètement à l'abri de la fermentation ammoniacale, en les versant au fur et à mesure des mictions dans un bocal propre, contenant à l'avance 5 *centigrammes de cyanure mercurique par litre d'urine à conserver*.

On ne devra jamais interpréter les valeurs du rapport sans connaître exactement l'alimentation du malade et en négligeant les autres données du problème physio-pathologique à résoudre.

Parmi les facteurs physiologiques influençant le rapport, les seuls prédominants sont les modalités du régime alimentaire.

Au régime mixte moyen, le rapport est voisin de 6. Le régime ovo-lacto-végétarien le met aux environs de 4 ou 5.

Le régime lacté suivant sa durée l'abaisse à 4 et 3. Le régime très hypoazoté peut élever le rapport à 16-18.

Les boissons alcalines, le traitement alcalin abaissent le rapport qui peut alors servir à contrôler leur effet. Mais, dans l'étude physio-pathologique de la nutrition d'un malade il faudra d'abord déterminer le rapport en dehors de tout régime alcalin.

Cela est particulièrement important dans l'étude des diabétiques chez qui le rapport permet de surveiller les progrès de l'acidose et les menaces de coma.

Nous avons montré l'intérêt que présenterait l'étude du rapport dans une foule de circonstances cliniques et particulièrement en pathologie infantile et dans la prophylaxie des accidents de l'anesthésie chirurgicale ou des traitements par les dérivés organiques arsénoïques.

Nous insistons particulièrement sur l'usage qui devrait être fait du rapport dans la *pathologie de la grossesse*, et notamment dans la surveillance et le traitement des *vomissements incoercibles*.

Dans bien des cas nous avons planté quelques jalons nouveaux (variations du coefficient par baisse ou élévation de l'azote hypobromique indépendamment des valeurs pouvant rester normales de l'azote-formol; influence de l'alantoïne sur le rapport en pathologie expérimentale sur le chien; possibilité d'un acidose orthostatique dans les cirrhoses hépatiques chez l'homme, etc.). Nous espérons pouvoir nous engager dans la voie des recherches ainsi indiquées.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACHARD (Ch.). — Sur l'acidose et l'imperfection uréogénique. Soc. biol., 1912, 21 déc., p. 699.
- ARTHUS (M.). — Précis de chimie physiol., 5e édit., 1908, p. 396; 8e édit., 1918, p. 412.
- BISCONS (I.). — Modifications de l'imperfection uréogénique au cours du traitement hydrominéral de Vichy chez les hépatiques. Soc. biol., 1912, 16 nov., p. 471; 30 nov., p. 557.
- Valeur faible de l'imperfection uréogénique chez un diabétique acidotique en traitement alcalin. Soc. biol., 1912, 16 nov., p. 471.
- et DUPUY (L.). — Influence rapide sur l'imperfection uréogénique, de l'ingestion des alcalins chez l'homme sain. Soc. biol., 1912, 21 déc., p. 697.
- CHAUVIN et ECONOMOS. — Pathogénie des troubles post-anesthésiques, leur prophylaxie et leur traitement par le glycose. Bull. Soc. de thérap., 11 déc. 1912, p. 353-358.
- Recherches sur la nutrition des anesthésiés et des opérés. Revue de chir., 1913, t. 47, p. 345-371.
- COLOMBIER. — La conservation de l'urine. Th. doct. pharm., Montpellier, 1918.
- DAVID (H.). — Dyspepsie chronique avec acidose chez le nourrisson. Thèse méd., Montpellier, juillet 1912.

- DERRIEN (E.), LAGRIFFOUL et GAUJOUX. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique chez l'enfant. Soc. sc. med., Montpellier, 2 juillet 1909, in *Montpellier médical*, t. 29, p. 280-288.
- DERRIEN. — (in Vallois et J. Delmas). — Eclampsie ou épilepsie? Bull. Soc. obstétr. et gynéc., t. 1, p. 152, fév. 1912.
- Sur l'indice formol et le rapport de l'indice formol à l'indice hypobromique en chimie urinaire. Soc. chim. France, section Montpellier, 20 déc. 1912, in *Bulletin Soc. chim.*, 4e série, t. 13, p. 97-98.
- Imperfection uréogénique et acidose. In notice de candidature à la chaire de chimie, août 1918.
- EINGE. — Acidosis in normal pregnancy. *Americ. Journ. obst.*, 1916, t. 74, p. 769.
- FOSSE. — Mémoire sur l'origine et la formation de l'urée. Mémoire in *Annales Inst. Pasteur*, 1916.
- FOURNIAT (H.). — Des composés acétoniques dans le liquide céphalo-rachidien; valeur diagnostique, indications thérapeutiques. Th. méd., Montpellier, juillet, 1912.
- LABAT. — Le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard ou d'acidose de Lanzenberg. *Journal de médecine de Bordeaux*, 18 mai 1913.
- LANZENBERG (A.). — Ammoniaque et urée, origine et méthodes de dosage, étude physiopathologique d'un nouveau coefficient urinaire. Le coefficient d'acidose. Thèse doctorat, Paris, 1912.
- Le coefficient d'acidose. Soc. biol., 1912, 26 oct., 408.
- A propos du coefficient d'Arthus (coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard et du coefficient d'acidose (Lanzenberg). Soc. biol., 1912, 16 nov., p. 468.
- A propos du coefficient d'acidose. Réponse à M. Maillard. Soc. biol., 23 nov., p. 515.

- LISBONNE (M.). — Le coefficient d'acidose chez le chien dépancréaté. Soc. biol., 19 avril 1913, t. 74, p. 804.
- MAILLARD (L. C.). — Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. Discussion des résultats moyens. Journ. physiol. et pathol. gén., n° 2, mars 1909, t. 11, p. 205-210.
- Signification actuelle et technique de détermination du coefficient d'imperfection uréogénique. Soc. biol., 22 décembre 1911, t. 71, p. 652.
- Identité du « nouveau » coefficient d'acidose (Lanzenberg) avec l'indice d'imperfection uréogénique. Soc. biol., 9 nov. 1912, p. 421.
- Sur la signification et la dénomination du coefficient d'imperfection uréogénique par L.-C. Maillard. Soc. biol., 16 nov. 1912, p. 473.
- Identité du « nouveau » coefficient d'acidose (Lanzenberg) avec l'indice d'imperfection uréogénique (Maillard) (deuxième démonstration). Soc. biol., 23 nov. 1912, p. 511.
- NADEDJA ANDRIASHEFF. — Les néphrites aiguës dites essentielles chez l'enfant. Th. doct. méd. univ., Montpellier, 1913.
- PHILIBERT (M.). — Sur le dosage de l'urée. Journ. pharm. et chimie, 16 mai 1919, 7e série, t. 19, p. 338.

Vu et permis d'imprimer.
Montpellier, le 24 juillet 1919.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé.
Montpellier, le 24 juillet 1919.
Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	11
I. — État actuel de nos connaissances sur l'origine et l'évolution physiologiques de l'ammoniaque et de l'urée.	14
L'ammoniaque urinaire	14
L'urée urinaire	20
II. — Étude historique et critique de divers rapports urologiques entre certaines formes de l'azote urinaire...	26
III. — Technique pour la détermination du rapport de l'azote-formol à l'azote hypobromique.	36
IV — Influence de quelques facteurs physiologiques sur le rapport de l'azote-formol à l'azote hypobromique..	42
1° Influence du régime alimentaire	42
A. Régime mixte.....	42
B. Régime ovo lacto-végétarien	43
C. Régime lacté.....	44
D. Régime hypoazoté.....	45
E. Jeûne.....	49
2° Influences individuelles.....	50
3° Influence des boissons alcalines.....	51
4° Influence du travail musculaire	52
5° Rythme nycthémeral.....	52
6° Grossesse	54

	Pages
V. — Le rapport de l'azote formol à l'azote hypobromique en pathologie et en clinique	55
A. Considérations générales	55
B. Vue d'ensemble de pathologie spéciale	60
C. Affections et troubles hépatiques	62
D. Diabètes sucrés	65
E. Pathologie de la grossesse	69
CONCLUSIONS	73
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	75

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



